

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
1 mai 2003 (01.05.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 03/035644 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
**C07D 405/14**,  
401/14, 403/04, 409/14, 491/04, 403/14, A61K 31/4184,  
A61P 35/00 // (C07D 491/04, 319:00, 235:00)

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR02/03647

(22) Date de dépôt international :  
24 octobre 2002 (24.10.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
01 13867 26 octobre 2001 (26.10.2001) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : **AVEN-  
TIS PHARMA S.A.** [FR/FR]; 20 avenue Raymond Aron,  
F-92160 Antony (FR).

(71) Déposants et

(72) Inventeurs : **BABIN, Didier** [FR/FR]; 22 rue de la  
Grenouillette, F-78180 Montigneux Le Bretonneux  
(FR). **LE-BRUN, Alain** [FR/FR]; 17 allée Georges  
Brassens, F-91270 Vigneux (FR). **GAUZY-LAZO, Lau-  
rence** [FR/FR]; 14 rue Liancourt, F-75014 Paris (FR).  
**BOUCHARD, Hervé** [FR/FR]; 7 allée de la Prévôté,  
F-94320 Thiais (FR).

(74) Mandataire : **LE PENNEC, Magali**; Aventis Pharma  
S.A., Direction Brevets - K2/144, 20 avenue Raymond  
Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée :**

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS KDR PROTEIN KINASE INHIBITORS

(54) Titre : DERIVES DE BENZIMIDAZOLES ET LEUR UTILISATION COMME INHIBITEURS DE PROTEINE KINASE  
KDR

(57) Abstract: The invention concerns novel products of formula (IA), wherein: A represents an optionally substituted cyclic or bicyclic saturated heterocycle, in particular pyrazole or imidazole, optionally substituted; A1, A2, A3 and A4, identical or different, are in particular selected among hydrogen, halogen, hydroxyl, alkyl and alkoxy, nitro, cyano, phenyl, phenoxy, free carboxy, salified, esterified by an alkyl radical or amidified to form CONA6A7 cyclized or not, with two among A1b, A2b, A3b and A4b capable of forming with the benzimidazole radical a cycle containing one or several heteroatoms; A5 represents hydrogen or alkyl, said products being in all isomeric forms and the salts as medicines in particular KDR inhibitors.

(57) Abrégé : L'invention concerne les nouveaux produits de formule (IA) avec A représente un hétérocycle saturé monocyclique ou bicyclique éventuellement substitué, A1, A2, A3 et A4 identiques ou différents sont choisis notamment parmi hydrogène, halogène, hydroxyle, alkyle et alcoxy, nitro, cyano, phényle, phénoxy, carboxy libre, salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié pour former -CONA6A7 cyclisé ou pas, avec deux parmi A1b, A2b, A3b et A4b peuvent former avec le radical benzimidazole un cycle renfermant un ou plusieurs hétéroatomes, A5 représente hydrogène ou alkyle, ces produits étant sous toutes les formes isomères et les sels, ô titre de médicaments notamment comme inhibiteurs de KDR.



WO 03/035644 A1

## DERIVES DE BENZIMIDAZOLES ET LEUR UTILISATION COMME INHIBITEURS DE PROTEINE KINASE KDR

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de  
5 benzimidazoles, leur procédé de préparation, les nouveaux  
intermédiaires obtenus, leur application à titre de  
médicaments, les compositions pharmaceutiques les renfer-  
mant et la nouvelle utilisation de tels dérivés de  
benzimidazoles.

10 L'invention a ainsi pour objet de nouveaux dérivés de  
benzimidazoles dotés d'effets inhibiteurs vis-à-vis de  
protéines kinases.

Les benzimidazoles de la présente demande peuvent ainsi  
notamment être utilisés pour la prévention ou le  
15 traitement de maladies pouvant être modulées par  
l'inhibition de protéines kinases.

De telles protéines kinases appartiennent notamment au  
groupe suivant: EGFR, Fak, FLK-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3,  
FGFR4, FGFR5, flt-1, IGF-1R, KDR, PDGFR, tie2 et VEGFR.

20 On cite plus particulièrement la protéine kinase KDR.  
On cite également particulièrement la protéine kinase  
Tie-2.

Les protéines kinase sont une famille d'enzymes qui  
catalysent la phosphorylation de groupes hydroxy de  
25 résidus spécifiques de protéines tels que des résidus  
tyrosine, sérine ou thréonine. De telles phosphorylations  
peuvent largement modifier la fonction des protéines ;  
ainsi, les protéines kinases jouent un rôle important  
dans la régulation d'une grande variété de processus  
30 cellulaires, incluant notamment le métabolisme, la  
prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire  
ou la survie cellulaire. Parmi les différentes fonctions  
cellulaires dans lesquelles l'activité d'une protéine  
kinase est impliquée, certains processus représentent des

cibles attractives pour traiter certaines maladies. Comme exemple, on peut citer notamment l'angiogénèse et le contrôle du cycle cellulaire, dans lesquels les protéines kinases peuvent jouer un rôle essentiel. Ces processus  
5 sont essentiels pour la croissance des tumeurs solides ainsi que d'autres maladies.

L'angiogénèse est le processus dans lequel de nouveaux vaisseaux sont formés à partir de vaisseaux déjà existant. En cas de nécessité, le système vasculaire a le  
10 potentiel de générer un réseau de nouveaux vaisseaux afin de maintenir le fonctionnement correct des tissus et organes.

L'angiogénèse est un processus complexe en plusieurs étapes qui incluent activation, migration, prolifération  
15 et survie de cellules endothéliales.

Chez l'adulte, l'angiogénèse est assez limitée, n'apparaissant principalement que dans les processus de réparation après une blessure ou de la vascularisation de l'endomètre (Merenmies et col., Cell Growth &  
20 Differentiation, 8, 3-10, 1997). L'angiogénèse non contrôlée est retrouvée en revanche dans certaines pathologies telles que rétinopathie, psoriasis, arthrite rhumatoïde, le diabète, dégénération musculaire, ou cancer (tumeurs solides) (Folkman, Nature Med., 1, 27-31,  
25 1995). Les protéines kinases dont on a pu montrer l'implication dans le processus d'angiogénèse incluent trois membres de la famille des récepteurs à tyrosine kinase des facteurs de croissance (growth factor receptor tyrosine kinase) : VEGF-R2 (vascular endothelial growth  
30 factor receptor 2, dénommé aussi KDR, kinase insert domain receptor, ou FLK-1), FGF-R (fibroblast growth factor receptor) et TEK (dénommé aussi Tie-2).

En conjonction avec d'autres systèmes, les récepteurs Vascular Endothelial Growth Factor (VEGFRs) transmettent  
35 des signaux impliqués pour la migration, la prolifération

et la survie de cellules endothéliales. La famille VEGFR inclut VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR) and VEGFR3 (Flt4).

Le récepteur VEGF-R2, qui est exprimé uniquement dans les cellules endothéliales, se fixe au facteur de croissance angiogénique VEGF, et sert ainsi de médiateur à un signal transductionnel via l'activation de son domaine kinase intracellulaire. Ainsi, l'inhibition directe de l'activité kinase de VEGF-R2 permet de réduire le phénomène d'angiogénèse en présence de VEGF exogène (Strawn et col., Cancer Research, 56, 3540-3545, 1996), processus démontré notamment à l'aide de mutants de VEGF-R2 (Millauer et col., Cancer Research, 56, 1615-1620, 1996). Le récepteur VEGF-R2 semble n'avoir aucune autre fonction chez l'adulte que celle liée à l'activité angiogénique du VEGF. Ainsi un inhibiteur sélectif de l'activité kinase du VEGF-R2 ne devrait démontrer que peu de toxicité.

En plus de ce rôle central dans le processus dynamique angiogénique, des résultats récents suggèrent que l'expression de VEGF contribue à la survie de tumorales cellules après des chimio- et radio- thérapies soulignant la synergie potentielle d'inhibiteurs de KDR avec d'autres agents (Lee C.G., Heijn M. et al., (2000), Cancer Research, 60 (19), 5565-70).

Les inhibiteurs de KDR constituent donc notamment des agents anti-angiogéniques.

Des inhibiteurs de l'angiogénèse pourraient ainsi être utilisés en première ligne contre l'émergence ou la recroissance de tumeurs malignes.

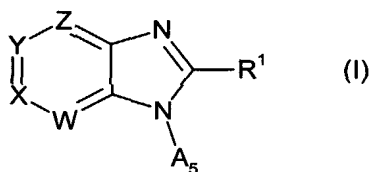
L'inhibition ou la régulation de VEGFR-2 (KDR) fournit donc un nouveau puissant mécanisme d'action pour le traitement d'un grand nombre de tumeurs solides

La présente demande concerne ainsi particulièrement de nouveaux inhibiteurs du récepteur VEGFR-2 (KDR) pouvant

être utilisés notamment pour le traitement anti-angiogénique en oncologie.

Les produits de la présente demande comme inhibiteurs de KDR peuvent notamment être utilisés pour le traitement ou la prévention de maladies choisies dans le groupe suivant : cancers parmi lesquels notamment les cancers du sein, colon, poumon et prostate, atherosclerosis, degenerative muscle diseases, obesity, congestive heart failure, Parkinson's, depression, schizophrenia, stroke, head trauma, spinal cord injury, Alzheimer's, neuropathic pain syndrome, amyotrophic lateral sclerosis, cachexia, osteoporosis et fibrotic diseases of the viscera.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I):



dans laquelle :

X représente C-R2 et W, Y and Z identiques ou différents représentent CH ou CR3 ;

R1 représente aryle ou hétéroaryle choisis parmi les radicaux pyrazolyle, triazolyle, imidazolyle, indolyle, indazolyle, thiénopyrazolyle, tétrahydroindazolyle, tétrahydrocyclopentapyrazolyle, dihydrofuropyrazolyle, oxodihydropyridazinyle, tétrahydropyrrolopyrazolyle, oxotétrahydropyrrolopyrazolyle, tétrahydropyranopyrazolyle, tetahydropyridinopyrazolyle, ou oxodihydropyridinopyrazolyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux X1, X2 ou X3 choisis parmi H, halogène, haloalkyle, OH, R4, NO2, CN, S(O)<sub>n</sub>R4, OR4, NY1Y2, COR4, -C(=O)NY1Y2, -C(=O)OR4, -C(=O)OH, -N(R6)C(=O)R4, -N(R6)SO2R4, -N(R6)C(=O)NY1Y2, -N(R6)C(=O)OR4, -S(O)<sub>n</sub>OR4, -S(O)<sub>n</sub>NY1Y2,

- OC(=O)NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>, -OS(O)nR<sub>4</sub>, -OC(=O)R<sub>4</sub> et thiényle éventuellement substitué,  
R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont tels que:  
soit R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent H,  
5 R<sub>4</sub>, halogène, haloalkyle, OH, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sub>4</sub>, COR<sub>4</sub>, S(O)nR<sub>4</sub>, -C(=O)NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>, -C(=O)OR<sub>4</sub>, -C(=O)OH, -NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>, -N(R<sub>6</sub>)C(=O)R<sub>4</sub>, -N(R<sub>6</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -N(R<sub>6</sub>)C(=O)NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>, -N(R<sub>6</sub>)C(=O)OR<sub>4</sub>, -S(O)nOR<sub>4</sub>, -S(O)nNY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>, -OC(=O)NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub> et -OC(=O)R<sub>4</sub>  
10 soit R<sub>2</sub> représente H, R<sub>4</sub>, halogène, haloalkyle, OH, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sub>4</sub>, COR<sub>4</sub>, S(O)nR<sub>4</sub>, -C(=O)NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>, -C(=O)OR<sub>4</sub>, -C(=O)OH, -NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>, -N(R<sub>6</sub>)C(=O)R<sub>4</sub>, -N(R<sub>6</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -N(R<sub>6</sub>)C(=O)NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>, -N(R<sub>6</sub>)C(=O)OR<sub>4</sub>, -S(O)nOR<sub>4</sub>, -S(O)nNY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>, -OC(=O)NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub> et -OC(=O)R<sub>4</sub>  
15 et R<sub>3</sub> représente alkyle, haloalkyle, halogène et OR<sub>6</sub>  
soit R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble un cycle carboné renfermant 5 à 6 chaînons et un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N et S,  
R<sub>4</sub> représente alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle,  
20 aryle, hétéroaryle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroarylalkyle, arylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi aryle éventuellement substitué, halogène, alkyle, hydroxyalkyle, OH, OR<sub>5</sub>, C(=O)NY<sub>3</sub>Y<sub>4</sub>, NY<sub>3</sub>Y<sub>4</sub>, alk-  
25 NY<sub>3</sub>Y<sub>4</sub> et C(=O)OR<sub>6</sub>,  
R<sub>5</sub> représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, cycloalkylalkyle, hétéroarylalkyle et hétérocycloalkylalkyle.  
Y<sub>1</sub> et Y<sub>2</sub> sont tels que : soit Y<sub>1</sub> et Y<sub>2</sub> identiques ou  
30 différents représentent H, alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle éventuellement substitués,  
soit Y<sub>1</sub> et Y<sub>2</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote  
35 auquel ils sont liés un radical cyclique aminé,

Y3 et Y4 sont tels que : soit Y3 et Y4 identiques ou différents représentent hydrogène, alkényle, alkyle, aryle, arylalkyle, cycloalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle soit Y3 et Y4 forment ensemble avec  
5 l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique aminé éventuellement substitué,

A5 représente H ou alkyl,

R6 est choisi parmi les valeurs de R5,

tous les radicaux alkyle (ou alk qui représente alkyle),  
10 alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle contenus dans les radicaux ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, alkyle,  
15 alcoxy, acylamino (NH-COalk), -C(=O)OR6, acyle-C(=O)R6, hydroxyalkyle, carboxyalkyle, S(O)n-alk, S(O)n-NH2, S(O)n-NH(alk), S(O)n-N(alk)2, CF3, OCF3, NO2, arylalcoxy, aryle, hétéroaryle, aryloxy, aryloxyalkyle, -C(=O)-NY3Y4 et NY3Y4,

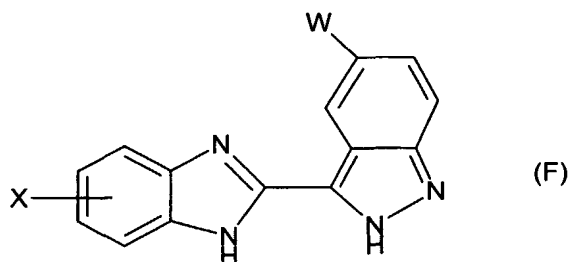
20 ces derniers radicaux contenant alkyle, aryle et hétéroaryle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, carboxy libre, salifié ou estérifié et les radicaux acylamino NH-C(O)R5,

25 les radicaux phényle étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol,

n représente un entier de 0 à 2

étant entendu que lorsque R1 représente un radical indazolyle

30 pour donner les produits de formule (I) suivants :

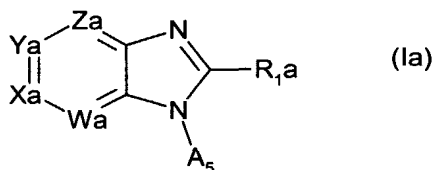


avec X représentant H, R<sub>2</sub> ou R<sub>3</sub> tels que définis ci-dessus, alors W représente forcément H ou alkyle non substitué

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (Ia) :

dans laquelle :



Xa représente C-R<sub>2a</sub> et Wa, Ya and Za identiques ou différents représentent CH ou CR<sub>3a</sub> ;

R<sub>1a</sub> représente aryle ou hétéroaryle choisis parmi les radicaux pyrazolyle, triazolyle ou indazolyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux X<sub>1a</sub>, X<sub>2a</sub> ou X<sub>3a</sub> choisis parmi H, halogène, OH, R<sub>4a</sub>, OR<sub>4a</sub>, NY<sub>1a</sub>Y<sub>2a</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sub>4a</sub>, -C(=O)NY<sub>1a</sub>Y<sub>2a</sub>, -C(=O)OR<sub>4a</sub>, -N(R<sub>6a</sub>)C(=O)R<sub>4a</sub>, -N(R<sub>6a</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>4a</sub>, -N(R<sub>6a</sub>)C(=O)NY<sub>1a</sub>Y<sub>2a</sub>, -N(R<sub>6a</sub>)C(=O)OR<sub>4a</sub>, -OC(=O)NY<sub>1a</sub>Y<sub>2a</sub> et -OC(=O)R<sub>4a</sub>, -OS(O)<sub>n</sub>R<sub>4a</sub> et thiényne éventuellement substitué par un radical alkyle, R<sub>2a</sub> et R<sub>3a</sub> sont tels que :



soit R2a et R3a, identiques ou différents, représentent H, R4a, halogène, OH, OR4a, C(=O)NY1aY2a, -C(=O)OR4a, -C(=O)OH, et R3a représente alkyle, halogène et OR6a  
soit R2a représente H, R4a, halogène, OH, OR4a,  
5 C(=O)NY1aY2a, -C(=O)OR4a, -C(=O)OH, et R3a représente alkyle, halogène et OR6a,  
soit R2a et R3a forment ensemble un cycle -O-CH<sub>2</sub>-O ou -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,  
R4a représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, aryle,  
10 hétéroaryle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroarylalkyle, arylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi aryle éventuellement substitué, halogène, alkyle, hydroxyalkyle, OH, OR5a, C(=O)NY3aY4a, NY3aY4a,  
15 alk-NY3aY4a et C(=O)OR6a,  
R5a représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, cycloalkyl-alkyle, hétéroarylalkyle et hétérocycloalkyl-alkyle, tous ces radicaux étant éventuellement  
20 substitués,  
Y1a et Y2a sont tels que : soit Y1a et Y2a identiques ou différent représentent H, alkyle, alcoxyalkyle, aryloxyalkyle, arylalkyle, hétéroarylalkyle, hétérocycloalkylalkyle, cycloalkyle, aryle et hétéroaryle, tous ces  
25 radicaux étant éventuellement substitués, soit Y1a et Y2a forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique aminé éventuellement substitué,  
Y3a et Y4a sont tels que : soit Y3a et Y4a identiques ou différents représentent hydrogène, alkyle, aryle,  
30 arylalkyle, cycloalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle soit Y3a et Y4a forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique aminé,  
A5 représente H ou alkyl,

tous les radicaux alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle contenus dans les radicaux ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou  
 5 plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, alkyle, alcoxy, acylamino (NH-C(O)R<sub>6a</sub>), -C(=O)OR<sub>6a</sub>, acyle-C(=O)R<sub>6a</sub>, hydroxyalkyle, carboxyalkyle, S(O)n-alk, S(O)n-NH<sub>2</sub>, S(O)n-NH(alk), S(O)n-N(alk)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, arylalcoxy, aryle,  
 10 hétéroaryle, aryloxy, aryloxyalkyle, -C(=O)-NY<sub>3a</sub>Y<sub>4a</sub> et NY<sub>3a</sub>Y<sub>4a</sub>,

ces derniers radicaux contenant alkyle, aryle et hétéroaryle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes  
 15 d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, carboxy libre, salifié ou estérifié et les radicaux acylamino NH-C(O)R<sub>6a</sub>,

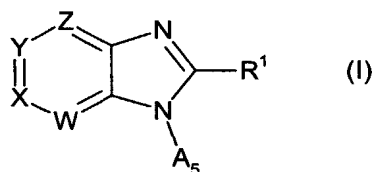
les radicaux phényle étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol,

20 R<sub>6a</sub> est choisi parmi les valeurs de R<sub>5a</sub>,

n représente un entier de 0 à 2

lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les  
 25 acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I):



dans laquelle :

X représente C-R2 et W, Y and Z identiques ou différents représentent CH ou CR3 ;

R1 représente aryle ou hétéroaryle choisis parmi les radicaux pyrazolyle, triazolyle, imidazolyle, indolyle, indazolyle, thiénopyrazolyle, tétrahydroindazolyle, tétrahydrocyclopentapyrazolyle, dihydrofuropyrazolyle, oxodihydropyridazinyle, tétrahydropyrrolopyrazolyle, oxotétrahydropyrrolopyrazolyle, tétrahydropyrano-pyrazolyle, tétrahydropyridinopyrazolyle, ou oxodihydro-pyridinopyrazolyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux X1, X2 ou X3 choisis parmi H, halogène, haloalkyle, OH, R4, NO2, CN, S(O)nR4, OR4, NY1Y2, COR4, -C(=O)NY1Y2, -C(=O)OR4, -C(=O)OH, -N(R6)C(=O)R4, -N(R6)SO2R4, -N(R6)C(=O)NY1Y2, -N(R6)C(=O)OR4, -S(O)nOR4, -S(O)nNY1Y2, -OC(=O)NY1Y2, -OS(O)nR4, -OC(=O)R4 et thiényle éventuellement substitué,

R2 et R3 sont tels que :

soit R2 et R3, identiques ou différents, représentent H, R4, halogène, haloalkyle, OH, NO2, CN, OR4, COR4, S(O)nR4, -C(=O)NY1Y2, -C(=O)OR4, -C(=O)OH, -NY1Y2, -N(R6)C(=O)R4, -N(R6)SO2R4, -N(R6)C(=O)NY1Y2, -N(R6)C(=O)OR4, -S(O)nOR4, -S(O)nNY1Y2, -OC(=O)NY1Y2 et -OC(=O)R4

soit R2 représente H, R4, halogène, haloalkyle, OH, NO2, CN, OR4, COR4, S(O)nR4, -C(=O)NY1Y2, -C(=O)OR4, -C(=O)OH, -NY1Y2, -N(R6)C(=O)R4, -N(R6)SO2R4, -N(R6)C(=O)NY1Y2, -N(R6)C(=O)OR4, -S(O)nOR4, -S(O)nNY1Y2, -OC(=O)NY1Y2 et -OC(=O)R4

et R3 représente alkyle, haloalkyle, halogène et OR6

soit R2 et R3 forment ensemble un cycle carboné renfermant 5 à 6 chaînons et un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N et S, R4 représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroarylalkyle, arylalkyle, tous ces radicaux étant

éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi aryle, OH, OR5, C(=O)NY3Y4, NY3Y4 et C(=O)OR6,

R5 représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, 5 hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, cycloalkylalkyle, hétéroarylalkyle et hétérocycloalkylalkyle.

R6 représente H et alkyl C1-C4,

n représente un entier de 0 à 2

10 Y1 et Y2 sont tels que : soit Y1 et Y2 identiques ou différents représentent H, alkyle, alkényle, cycloalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi hydroxyle, -C(=O)-NY3Y4, 15 -C(=O)OR6 et NY3Y4,

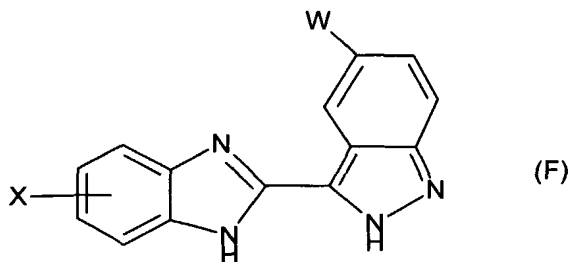
soit Y1 et Y2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique aminé,

Y3 et Y4 sont tels que : soit Y3 et Y4 identiques ou différents représentent hydrogène, alkényle, alkyle, 20 aryle, arylalkyle, cycloalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle soit Y3 et Y4 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique aminé,

A5 représente H ou alkyl,

25 étant entendu que lorsque R1 représente un radical indazolyle

pour donner les produits de formule (I) suivants :



avec X représentant H, R2 ou R3 tels que définis ci-dessus, alors W représente forcément H ou alkyle non

substitué,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les  
5 acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales.

Il est évident que selon le cycle que représente R1 et son nombre de chaînons, R1 peut comporter un, deux ou trois substituants représentés par X1, X2 et X3.

10 Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit :

- le terme radical alkyle désigne les radicaux, linéaires et

le cas échéant ramifiés, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle,  
15 pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle et également heptyle, octyle, nonyle et décyle ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,

- le terme radical hydroxyalkyle désigne les radicaux alkyle indiqués ci-dessus substitués par au moins un  
20 radical hydroxyle

- le terme alkényle désigne des radicaux linéaires ou ramifiés renfermant au plus 10 atomes de carbone et renfermant une ou plusieurs double liaisons : on peut citer notamment les radicaux vinyle, 1-propényle,  
25 allyle, butényle, 3-méthyle-2-butényle mais aussi par exemple septa-, octa-, nona- ou deca-dienyl comme par exemple octa-2,6- dienyl

- le terme alkynyle désigne des radicaux linéaires ou ramifiés renfermant au plus 10 atomes de carbone : on peut citer notamment les radicaux alkyle décrits ci-dessus contenant 2 à 10 atomes de carbone et renfermant une ou deux triple liaisons

- le terme alkylthio désigne des radicaux linéaire ou ramifié

- renfermant au plus 6 atomes de carbone tels que notamment les radicaux méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, pentylthio, isopentylthio, hexylthio ou encore isohexylthio ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés : parmi ces radicaux alkylthio, on choisit de préférence parmi ceux cités ci-dessus, ceux qui renferment au plus 4 atomes de carbone
- 5
- le terme radical alcoxy désigne les radicaux linéaires et le cas échéant ramifiés renfermant au plus 10 atomes de carbone, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy ou hexoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,
  - 10
  - - le terme radical alkényloxy désigne les radicaux linéaires et ramifiés -O alkényle avec alkényle tel que défini ci-dessus
  - 15
  - les termes NH(alk) et N(alk)(alk) désigne des radicaux amino substitués respectivement par un ou deux radicaux alkyle, de tels radicaux alkyle étant linéaires ou ramifiés et choisis parmi les radicaux alkyle tels que définis ci-dessus, renfermant de préférence au plus 4 atomes de carbone
  - 20
  - le terme acyle désigne un radical R-C(O)- dans lequel R représente un radical choisi parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone, amino éventuellement substitué tel que défini ci-dessus, les radicaux aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, ou hétéro-
  - 25
  - cycloalkyle, par exemple les radicaux phényle ou pyrrolidinyle : le terme acyle désigne ainsi par exemple notamment les radicaux formyle, les radicaux acétyle, propionyle, butanoyle, pentanoyl, hexanoyl, benzoyle et pyrrolidinylcarbonyle
  - 30

- le terme acylamino désigne les radicaux  $-C(O)-NH_2$ ,  $-C(O)-NH(alk)$  et  $-C(O)-N(alk)(alk)$  : dans ces radicaux,  $NH(alk)$  et  $N(alk)(alk)$  ont les significations indiquées ci-dessus
- 5 - le terme atome d'halogène désigne les atomes de chlore, de brome, d'iode ou de fluor et de préférence l'atome de chlore, de brome ou de fluor,
- les termes aryle et hétéroaryle désignent des radicaux saturés, respectivement carbocyclique et hétérocyclique
- 10 contenant un ou plusieurs hétéroatomes, monocyclique ou bicyclique renfermant au plus 12 chaînons,
- le terme radical carbocyclique ou hétérocyclique monocyclique ou bicyclique renfermant au plus 12 chaînons, saturé ou insaturé, contenant un ou plusieurs
- 15 hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N, NH ou S, et pouvant contenir un chaînon  $-C(O)$ , regroupe les définitions qui suivent :
  - le terme radical carbocyclique non saturé désigne notamment un radical cycloalkyle
  - 20 - le terme radical cycloalkyle désigne les radicaux cyclo-propyle, cyclobutyle, cyclopentyle et cyclohexyle et tout particulièrement les radicaux cyclopentyle et cyclohexyle,
  - le terme radical hétérocyclique monocyclique désigne un
  - 25 radical saturé ou insaturé constitué de 5 ou 6 chaînons tel que l'un ou plusieurs des chaînons représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote : un tel radical hétérocyclique ou hétérocycloalkyle désigne ainsi un radical carbocyclique interrompu par un ou plusieurs
  - 30 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre étant entendu que les radicaux hétérocycliques peuvent renfermer un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et que lorsque ces radicaux hétérocycliques
  - 35 comportent plus d'un hétéroatome, les hétéroatomes de ces

radicaux hétérocycliques peuvent être identiques ou différents. On peut citer notamment le radical dioxolane, dioxane, dithiolane, thiooxolane, thiooxane, morpholinyle, pipérazinyle, pipérazinyle substitué par un radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone, pipéridyle, morpholinyle, thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, furyle tel que 2-furyle, 3-furyle, pyrimidinyle, pyridyle tel que 2-pyridyle, 3-pyridyle et 4-pyridyle pyrimidyle, pyrazolinyle, pyrrolyle, thiazolyle, isothiazolyle, diazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, tétrazolyle libre ou salifié thiadiazolyle, thiatriazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, 3- ou 4-isoxazolyle. On peut citer tout particulièrement les radicaux morpholinyle, thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, furyle tel que 2-furyle, tétrahydrofuryle, thiényle, tétrahydrothienyle, hexahydropyranne, pyrrolyle, pyrrolinyle, pyrazolinyle, isoxazolyle, pyridyle, pyrrolidinyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridazinyle, oxodihydropyridazinyle,

- le terme radical hétérocyclique bicyclique désigne un radical saturé (hétéroaryle) ou insaturé constitué de 8 à 12 chaînons tel que l'un ou plusieurs des chaînons représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote et notamment des groupes hétérocycliques condensés contenant au moins un hétéroatome choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxygène, par exemple benzothiényl tel que 3-benzothiényl, benzothiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, tétralone, benzofuryl, dihydrobenzofuranne, éthylènedioxyphényle, thianthrényle, benzopyrrolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, thionaphtyle, indolyle, purinyle, indazolyle, thienopyrazolyle, tétrahydro-indazolyle, tétrahydrocyclopentapyrazolyle, dihydrofuro-pyrazolyle, tétrahydro-pyrrolopyrazolyle, oxotétrahydro-pyrrolopyrazolyle, tétrahydropyranopyrazolyle, tétrahydropyridinopyrazolyle, ou oxodihydropyridino-pyrazolyle,



- le terme radical carbocyclique saturé (aryle) désigne notamment les radicaux phényle et naphtyle et plus particulièrement le radical phényle. On peut noter qu'un radical carbocyclique contenant un chaînon  $-C(O)-$  est par exemple le radical tétralone.

- le terme alkylphényle désigne un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle tels que définis ci-dessus linéaires ou ramifiés de préférence renfermant au plus 4 atomes de carbone.

10 Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I) peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut citer, par exemple :

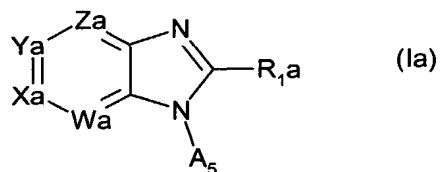
- parmi les composés de salification, des bases minérales  
15 telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la  
20 N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine,

25 - parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis  
30 par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxyméthyle, propionyloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthylaminoéthyle,  
35 benzyle ou phénéthyle.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, trifluoroacétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

On peut rappeler que la stéréoisomérisie peut être définie dans son sens large comme l'isomérisie de composés ayant mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace, tels que notamment dans des cyclohexanes monosubstitués dont le substituant peut être en position axiale ou équatoriale, et les différentes conformations rotationnelles possibles des dérivés de l'éthane. Cependant, il existe un autre type de stéréoisomérisie, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérisie géométrique ou isomérisie cis-trans. Le terme stéréoisomères est utilisé dans la présente demande dans son sens le plus large et concerne donc l'ensemble des composés indiqués ci-dessus.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (Ia):



dans laquelle :

Xa représente C-R2a et Wa, Ya and Za identiques ou différents représentent CH ou CR3a ;

R1a représente aryle ou hétéroaryle choisis parmi les  
 5 radicaux pyrazolyle, triazolyle ou indazolyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux X1a, X2a ou X3a choisis parmi H, halogène, OH, R4a, OR4a, NY1aY2a, S(O)nR4, -C(=O)NY1aY2a, -C(=O)OR4a, -N(R6)C(=O)R4a, -N(R6)SO2R4a, -N(R6)C(=O)NY1aY2a, -N(R6)C(=O)OR4a, -OC(=O)NY1aY2a et -OC(=O)R4a, -OS(O)nR4 et thiényle éventuellement substitué par un radical alkyle,

R2a et R3a sont tels que :

soit R2a et R3a, identiques ou différents, représentent  
 15 H, R4a, halogène, OH, OR4a, C(=O)NY1Y2, -C(=O)OR4a, -C(=O)OH, et R3a représente alkyle, halogène et OR6

soit R2a représente H, R4a, halogène, OH, OR4a, C(=O)NY1Y2, -C(=O)OR4a, -C(=O)OH, et R3a représente alkyle, halogène et OR6

20 soit R2a et R3a forment ensemble un cycle -O-CH2-O ou -O-CH2-CH2-O-,

R4a représente alkyle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, hétéroarylalkyle, arylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou  
 25 plusieurs radicaux choisis parmi aryle, OH, OR5a, C(=O)NY3aY4a, NY3aY4a et C(=O)OR6,

R5a représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, cycloalkylalkyle, hétéroarylalkyle et  
 30 hétérocycloalkylalkyle.

R6 représente H et alkyl C1-C4,  
 n représente un entier de 0 à 2,

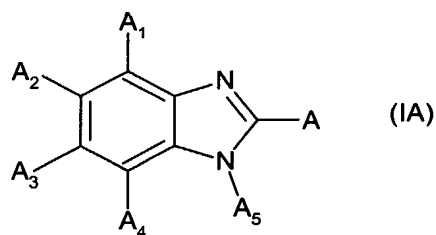
Y1a et Y2a sont tels que : soit Y1a et Y2a identiques ou différents représentent H, alkyle, cycloalkyle, aryle et hétéroaryle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi hydroxyle, -C(=O)-NY3aY4a, -C(=O)OR6 et NY3aY4a, soit Y1a et Y2a forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique aminé,

Y3a et Y4a sont tels que : soit Y3a et Y4a identiques ou différents représentent hydrogène, alkyle, aryle, arylalkyle, cycloalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle soit Y3a et Y4a forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique aminé,

A5 représente H ou alkyl,

lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (IA) :



dans laquelle A représente un radical hétérocyclique saturé soit monocyclique renfermant 5 ou 6 chaînons soit bicyclique renfermant au plus 10 chaînons, ces chaînons étant tels que dont deux au moins représentent un atome d'azote et les autres identiques ou différents représentent un chaînon carboné ou un chaînon hétérocyclique choisi entre O, N et S, cet hétérocycle A étant éventuellement substitué par un ou

plusieurs radicaux XA1, XA2 ou XA3 choisis parmi les valeurs indiqués à la revendication 1 pour les radicaux X1, X2 ou X3,

A1, A2, A3 et A4 identiques ou différents sont choisis  
5 parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alkényle, alcoxy, nitro, cyano, aryle, hétéroaryle, et aryloxy, carboxy libre, salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié par un radical NA6A7 tel que soit A6 et A7 identiques ou  
10 différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle, alcoxyalkyle, phénoxyalkyle, aryle, arylalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkylalkyle et hétéroarylalkyle éventuellement substitués, soit A6 et A7 forment ensemble avec l'atome  
15 d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué,

étant entendu que deux radicaux consécutifs parmi A1, A2, A3 et A4 peuvent former avec le radical benzimidazole auquel ils sont attachés un cycle  
20 carboné renfermant 5 à 6 chaînons et un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N et S,

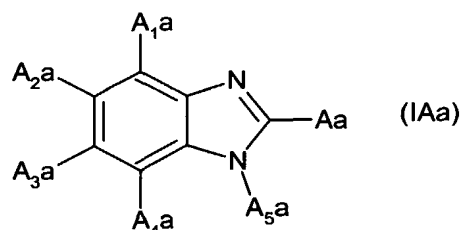
A5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R6b représente hydrogène, alkyle, alkényle, cycloalkyle, phényle, phénylalkyle et cycloalkylalkyle,  
25

tous les radicaux alkyle, alkényle, aryle, hétéroaryle, aryloxy, cycloalkyle et hétérocycloalkyle contenus dans les radicaux ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes  
30 d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, alkyle, alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino, phénylalkylamino, acylamino (NH-COR6), -C(=O)OR6b, acyle-C(=O)R6b, hydroxyalkyle, carboxyalkyle, phénoxyalkyle, S(O)n-alk, S(O)n-NH2, S(O)n-NH(alk), S(O)n-N(alk)2, CF3,  
35 OCF3, NO2, CN, phényle lui-même éventuellement substitué

par un ou plusieurs atomes d'halogène, thiényle, phénoxy, phénylalcoxy,  $-C(=O)-NH_2$ ,  $-C(=O)-NH(alk)$ ,  $C(=O)-N(alk)_2$ , tous les radicaux alkyle, alkényle, alcoxy et alkylthio ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus  
 5 4 atomes de carbone,  
 tous les radicaux phényle des radicaux ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol,  
 n représente un entier de 0 à 2,

lesdits produits de formule (IA) étant sous toutes les  
 10 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IA).

La présente invention a ainsi pour objet les produits de  
 15 formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (IAa) :



dans laquelle Aa représente un radical pyrazolyle, triazolyle ou indazolyle, cet hétérocycle Aa étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux  
 20 XA1, XA2 ou XA3 choisis parmi les valeurs indiqués à la revendication 1 pour les radicaux X1, X2 ou X3,  
 A1a, A2a, A3a et A4a identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alcoxy,  
 25 nitro, cyano, phényle et phénoxy, carboxy libre, salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié par un radical NA6aA7a tel que soit A6a et A7a identiques ou différents sont choisis parmi l'atome

d'hydrogène, les radicaux alkyle, phényle, phénylalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, furylalkyle, thiénylalkyl et pyridylalkyle, soit A6a et A7a forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, pyrazolidinyle, pyrazolinyle, pipéridyle, morpholino ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle eux-mêmes éventuellement substitués

étant entendu que deux radicaux consécutifs parmi Ala, A2a, A3a et A4a peuvent former avec le radical benzimidazole auquel ils sont attachés un cycle carboné de 5 à 6 chaînons renfermant un ou deux atomes d'oxygène éventuellement substitué,

A5a représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, les radicaux phényle et phénoxy ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alkyle, alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino, phénylalkylamino, carboxy libre, salifié ou estérifié, dioxol, tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,

lesdits produits de formule (IAa) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IAa).

Les substituants X1, X2 et X3 tels que définis ci-dessus sont notamment tels que l'un représente un atome d'hydrogène et les deux autres identiques ou différents sont choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux

OH, R4a, OR4a, CF3, OCF3, NO2, CN, NY1aY2a, acylamino  
(NH-COR6b), S(O)n-alk, S(O)n-NH2, S(O)n-NH(alk), S(O)n-  
N(alk)2, -C(=O)-NH2, -C(=O)-NH(alk), C(=O)-N(alk)2, -,  
-C(=O)OR4a, -N(R6b)C(=O)R4a, -N(R6b)SO2R4a,  
5 -N(R6b)C(=O)NY1aY2a, -N(R6b)C(=O)OR4a, -OC(=O)NY1aY2a et  
thiényle éventuellement substitué par un radical alkyle,

R4a, Y1a, Y2a et R6b ayant les valeurs définies ci-dessus  
et alk représentant un radical alkyle linéaire ou ramifié  
renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement  
10 substitué comme indiqué ci-dessus.

Les tableaux I, II et III décrits ci-après donnent des  
exemples de produits illustrant la présente invention  
avec notamment des substituants choisis parmi les valeurs  
de X1, X2 et X3 tels que définis ci-dessus.

15 Tous les radicaux alkylthio sont tels que l'atome de  
soufre est éventuellement oxydé en sulfone ou sulfoxyde  
par un ou deux atomes d'oxygène.

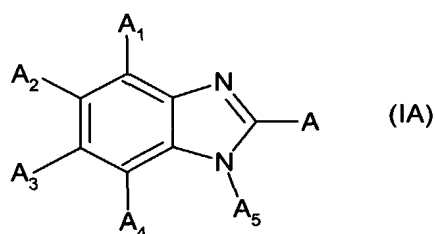
La présente invention a ainsi pour objet les produits de  
formule (I) telle que définie ci-dessus dans lesquels les  
20 substituants desdits produits de formule (I) ont les  
valeurs indiquées à l'une quelconque des revendications  
précédentes et dans lesquels les radicaux aryle  
représentent les radicaux phényle et naphtyle ;

les radicaux hétéroaryle représentent les radicaux  
25 furyle, thiényle, benzothiényne, thianthrényne ;  
pyridyle, pyrazolyle, benzimidazolyle, benzofuranne,  
isobenzofuranne et dihydrobenzofuranne ; les radicaux  
cycloalkyle représentent un radical cyclopropyle,  
cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle ; les radicaux  
30 hétérocycloalkyle représentent les radicaux  
hexahydropyranne, pipéridyle ou morpholino ; les radicaux  
hétérocycloalkylalkyle représentent les radicaux  
hexahydropyrannalkyle, pipéridylalkyle et  
morpholinoalkyle ; les radicaux arylalkyle représentent



les radicaux phénylalkyle, éthylènedioxyphénylalkyle et  
 naphtylalkyle ; les radicaux hétéroarylalkyle  
 représentent les radicaux thiénylalkyle, pyridylalkyle,  
 furylalkyle, pyrazolylalkyle, benzothiénylalkyle,  
 5 dihydrobenzofurannalkyle et benzimidazolalkyle ; les  
 radicaux aryloxy représentent les radicaux phénoxy et  
 naphtyloxy ; les radicaux arylalcoxy représentent le  
 radical phénylalcoxy et naphtylalcoxy ; les radicaux  
 aryloxyalkyle représentent le radical phénoxyalkyle ;  
 10 tous ces radicaux étant éventuellement substitués comme  
 indiqué à l'une quelconque des revendications  
 précédentes.

La présente invention a plus particulièrement pour objet  
 les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus  
 15 répondant à la formule (IA) :



dans laquelle A représente un radical hétérocyclique  
 saturé soit monocyclique renfermant 5 ou 6 chaînons soit  
 bicyclique renfermant au plus 10 chaînons, ces chaînons  
 étant tels que dont deux au moins représentent un atome  
 20 d'azote et les autres identiques ou différents  
 représentent un chaînon carboné ou un chaînon  
 hétérocyclique choisi entre O, N et S, cet hétérocycle A  
 étant éventuellement substitué par un ou plusieurs  
 radicaux XA1, XA2 ou XA3 choisis parmi les atomes  
 25 d'halogène, les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio ou  
 thiényle éventuellement substitué par un radical alkyle,  
 A1, A2, A3 et A4 identiques ou différents sont choisis  
 parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les

radicaux hydroxyle, alkyle, alcoxy, nitro, cyano, phényle et phénoxy, carboxy libre, salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié par un radical NA6A7 tel que soit A6 et A7 identiques ou différents sont choisis parmi

5 l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle, phényle, phénylalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle et hétéroarylalkyle, soit A6 et A7 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant 5 ou 6 chaînons,

10 étant entendu que deux radicaux consécutifs parmi A1, A2, A3 et A4 peuvent former avec le radical benzimidazole auquel ils sont attachés un cycle carboné renfermant 5 à 6 chaînons et un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N et S,

15 A5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, tous les radicaux phényle, phénoxy, cycloalkyle et hétéroarylalkyle ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano,

20 trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alkyle, alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino, phénylalkylamino, carboxy libre, salifié ou estérifié, dioxol,

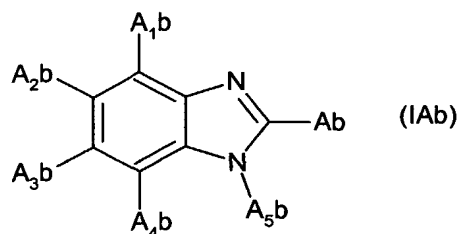
tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio ci-dessus

25 étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,

lesdits produits de formule (IA) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les

30 acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IA).

La présente invention a encore plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (IAb) :



dans laquelle Ab représente un radical pyrazolyle ou indazolyle éventuellement substitués par un ou deux radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux OH, alkyle, alkynyle, -OR6b (dont alcoxy),  
 5 -COR6b,, -O-COR6b, -OS(O)nR6b, -O(CH2)n-CO-R6b, phényle, phénylalkyle, CF3, OCF3, NO2, CN, NY1bY2b, -NH-C(=O)NY1bY2b, acylamino (NH-CO-R6b), S(O)n-alk, S(O)n-NY1bY2b, -C(=O)-NY1bY2b, -C(=O)OR6b, -NH-C(=O)R6b,  
 10 -NH-S(O)nR6b, -NH-C(=O)OR6b, -N(R6b)C(=O)NY1bY2b, -OC(=O)NY1bY2b et thiényle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués,

avec NY1bY2b tel que soit Y1b et Y2b identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène, alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, phényle, naphtyle,  
 15 phénoxy, phénylalkyle, phénylalkylthio et naphtylalkyle éventuellement substitués, soit Y1b et Y2b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pipéridyle, hexahydrofuranne, morpholinyle ou morpholinylalkyle,

20 A1b, A2b, A3b et A4b identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; les radicaux hydroxyle ; alkyle ; alkényle ; -OR6b (dont alcoxy) ; -CO-R6b ; -O-COR6b ; -OS(O)nR6b ; -O(CH2)n-CO-R6b ; nitro ; cyano ;  
 25 furyle ; thiényle ; benzothiényle ; naphtyle ; thianthrényle ; phényle ; phénoxy et carboxy libre, salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié par un radical NA6bA7b tel que soit A6b et A7b identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène

et les radicaux alkyle ; alcoxyalkyle ;  
 phénoxyalkyle ; phényle ; phénylalkyle ;  
 cycloalkylalkyle ; cycloalkyle ; furylalkyle ;  
 naphtylalkyle ; thienylalkyle ; pipéridylalkyle ;  
 5 pyridylalkyle ; benzothiénylalkyle ; pyrazolylalkyle ;  
 dihydrobenzofurannalkyle ; hexahydropyranalkyle ;  
 ethylenedioxyphénylalkyle ; benzimidazolylalkyle ;  
 tous ces radicaux étant éventuellement substitués,  
 soit A6b et A7b forment ensemble avec l'atome d'azote  
 10 auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle,  
 morpholino ou pipérazinyle éventuellement substitué  
 sur le second atome d'azote par un radical alkyle  
 lui-même éventuellement substitué,  
 étant entendu que deux radicaux consécutifs parmi A1b,  
 15 A2b, A3b et A4b peuvent former avec le radical  
 benzimidazole auquel ils sont attachés un radical 4,5-  
 éthylène dioxybenzimidazole ou un radical 4,5-  
 méthylène dioxybenzimidazole éventuellement  
 substitués,  
 20 A5b représente un atome d'hydrogène,  
 tous les radicaux ci-dessus contenant alkyle, alkényle,  
 phényle, phénoxy, furyle, thiényle, pipéridyle, pyridyle,  
 pyrazolyle et benzimidazolyle étant éventuellement  
 substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les  
 25 atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, alkyle,  
 alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino,  
 phénylalkylamino, acylamino (NH-COR6b), -C(=O)OR6b,  
 acyle-C(=O)R6b, hydroxyalkyle, carboxyalkyle,  
 phénoxyalkyle, S(O)n-alk, S(O)n-NH2, S(O)n-NH(alk),  
 30 S(O)n-N(alk)2, CF3, OCF3, NO2, CN, phényle lui-même  
 éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes  
 d'halogène, thiényle, phénoxy, phénylalcoxy, -C(=O)-NH2,  
 -C(=O)-NH(alk), C(=O)-N(alk)2,  
 avec n représente un entier de 0 à 2,

et R6b représente hydrogène, alkyle, alkényle, cycloalkyle, phényle, pyridyle, thiényle, naphtyl, isoxazole, adamantyl, quinoléine, quinolone, dihydroquinolone, -NH-phényl, phénylalkyle et  
5 cycloalkylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un radical morpholino, pipéridyle ou phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical cyano, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, alkyle, phényl-S(O)<sub>n</sub>-alk-  
10 phényle, alcoxy, NH<sub>2</sub>, NHalk, N(alk)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>Nalk ou SO<sub>2</sub>N(alk)<sub>2</sub>

tous les radicaux alkyle, alkényle, alcoxy et alkylthio ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 10 atomes de carbone,  
15 tous les radicaux phényle des radicaux ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol,

lesdits produits de formule (IAb) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et  
20 diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IAb)).

La présente invention a ainsi particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus  
25 répondant à la formule (IAb) dans laquelle Ab représente un radical pyrazolyle ou indazolyle éventuellement substitués par un ou deux radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux OH, alkyle, alkynyle, alcoxy, phényle, phénylalkyle, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN,  
30 NY1bY2b, -NH-C(=O)NY1bY2b, acylamino (NH-CO-R6b), S(O)<sub>n</sub>-alk, S(O)<sub>n</sub>-NY1bY2b, -C(=O)-NY1bY2b, -C(=O)OR6b, -NH-C(=O)R6b, -NH-S(O)<sub>n</sub>R6b, -NH-C(=O)OR6b, -N(R6b)C(=O)NY1bY2b, -OC(=O)NY1bY2b et thiényle éventuellement substitués,

avec NY1bY2b tel que soit Y1b et Y2b identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène, alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, phényle, naphtyle, phénoxy, phénylalkyle, phénylalkylthio et naphtylalkyle  
5 éventuellement substitués, soit Y1b et Y2b forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipéridyle, hexahydrofuranne, morpholinyle ou morpholinylalkyle,

A1b, A2b, A3b et A4b identiques ou différents sont  
10 choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; les radicaux hydroxyle ; alkyle ; alkényle ; alcoxy ; nitro ; cyano ; furyle ; thiényle ; benzothiényle ; naphtyle ; thianthrényle ; phényle ; phénoxy et carboxy libre, salifié, estérifié  
15 par un radical alkyle ou amidifié par un radical NA6bA7b tel que soit A6b et A7b identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène et les radicaux alkyle ; alcoxyalkyle ; phénoxyalkyle ; phényle ; phénylalkyle ; cycloalkylalkyle ;  
20 cycloalkyle ; furylalkyle ; naphtylalkyle ; thienylalkyle ; pipéridylalkyle ; pyridylalkyle ; benzothiénylalkyle ; pyrazolylalkyle ; dihydrobenzofurannalkyle ; hexahidropyrannalkyle ; éthylènedioxyphénylalkyle ; benzimidazolylalkyle ; tous ces  
25 radicaux étant éventuellement substitués, soit A6b et A7b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, morpholino ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second atome d'azote par un radical alkyle lui-même  
30 éventuellement substitué,  
étant entendu que deux radicaux consécutifs parmi A1b, A2b, A3b et A4b peuvent former avec le radical benzimidazole auquel ils sont attachés un radical 4,5-éthylène dioxyméthylène  
35 dioxyméthylène benzimidazole éventuellement substitués,

A5b représente un atome d'hydrogène,  
tous les radicaux ci-dessus contenant alkyle, alkényle,  
phényle, phénoxy, furyle, thiényle, pipéridyle, pyridyle,  
pyrazolyle et benzimidazolyle étant éventuellement  
5 substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les  
atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, alkyle,  
alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino,  
phénylalkylamino, acylamino (NH-COR6b), -C(=O)OR6b,  
acyle-C(=O)R6b, hydroxyalkyle, carboxyalkyle,  
10 phénoxyalkyle, S(O)n-alk, S(O)n-NH2, S(O)n-NH(alk),  
S(O)n-N(alk)2, CF3, OCF3, NO2, CN, phényle lui-même  
éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes  
d'halogène, thiényle, phénoxy, phénylalcoxy, -C(=O)-NH2,  
-C(=O)-NH(alk), C(=O)-N(alk)2,  
15 avec n représente un entier de 0 à 2,  
et R6b représente hydrogène, alkyle, alkényle,  
cycloalkyle, phényle, phénylalkyle et cycloalkylalkyle,  
tous les radicaux alkyle, alkényle, alcoxy et  
alkylthio ci-dessus étant linéaires ou ramifiés  
20 renfermant au plus 10 atomes de carbone,  
tous les radicaux phényle des radicaux ci-dessus étant  
de plus éventuellement substitués par un radical  
dioxol,  
lesdits produits de formule (IAb) étant sous toutes les  
25 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et  
diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les  
acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales  
et organiques desdits produits de formule (IAb)).  
La présente invention a ainsi particulièrement pour objet  
30 les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus  
répondant à la formule (IAb) dans laquelle Ab représente  
un radical pyrazolyle substitué par un ou deux radicaux  
tel que l'un est choisi parmi hydrogène, les atomes  
d'halogène, les radicaux alkyle, alkynyle,

-COR6b, phényle, phénylalkyle, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NY1bY2b, -NH-C(=O)NY1bY2b, NH-CO-R6b, S(O)n-alk, S(O)n-NY1bY2b, -C(=O)-NY1bY2b, -C(=O)OR6b, -NH-C(=O)R6b, -NH-S(O)nR6b, -NH-C(=O)OR6b, -N(R6b)C(=O)NY1bY2b et thiényle, tous ces  
5 radicaux étant éventuellement substitués,

et l'autre est choisi parmi les radicaux OH, -OR6b, -O-COR6b, -OS(O)nR6b, -O(CH<sub>2</sub>)n-CO-R6b et -OC(=O)NY1bY2b, tous ces radicaux étant éventuellement substitués,

avec NY1bY2b tel que soit Y1b et Y2b identiques ou  
10 différents sont choisis parmi hydrogène, alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, phényle, naphtyle, phénoxy, phénylalkyle, phénylalkylthio et naphtylalkyle éventuellement substitués, soit Y1b et Y2b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un  
15 radical pipéridyle, hexahydrofuranne, morpholinyle ou morpholinylalkyle,

Alb, A2b, A3b et A4b identiques ou différents sont tels que deux d'entre-eux représentent hydrogène et les deux autres identiques ou différents sont choisis  
20 parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; les radicaux hydroxyle ; alkyle ; alkényle ; -OR6b (dont alcoxy) ; -CO-R6b ; -O-COR6b ; -OS(O)nR6b ; -O(CH<sub>2</sub>)n-CO-R6b ; nitro ; cyano ; furyle ; thiényle ; benzothiényle ; naphtyle ; thianthrényle ; phényle ;  
25 phénoxy et carboxy libre, salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié par un radical NA6bA7b tel que soit A6b et A7b identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène et les radicaux alkyle ; alcoxyalkyle ; phénoxyalkyle ; phényle ;  
30 phénylalkyle ; cycloalkylalkyle ; cycloalkyle ; furylalkyle ; naphtylalkyle ; thienylalkyle ; piperidylalkyle ; pyridylalkyle ; benzothiénylalkyle ; pyrazolylalkyle ; dihydrobenzofurannalkyle ; hexahdropyranalkyle ; éthylènedioxyphénylalkyle ;  
35 benzimidazolylalkyle ; tous ces radicaux étant



éventuellement substitués, soit A6b et A7b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, morpholino ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second atome d'azote  
5 par un radical alkyle lui-même éventuellement substitué,

A5b représente un atome d'hydrogène,

tous les radicaux ci-dessus contenant alkyle, alkényle, phényle, phénoxy, furyle, thiényle, pipéridyle, pyridyle,  
10 pyrazolyle et benzimidazolyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, alkyle, alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino, phénylalkylamino, acylamino (NH-COR6b), -C(=O)OR6b,  
15 acyle-C(=O)R6b, hydroxyalkyle, carboxyalkyle, phénoxyalkyle, S(O)n-alk, S(O)n-NH2, S(O)n-NH(alk), S(O)n-N(alk)2, CF3, OCF3, NO2, CN, phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, thiényle, phénoxy, phénylalcoxy, -C(=O)-NH2,  
20 -C(=O)-NH(alk), C(=O)-N(alk)2,

avec n représente un entier de 0 à 2,  
et R6b représente hydrogène, alkyle, alkényle, cycloalkyle, phényle, pyridyle, thiényle, naphtyl, isoxazole, adamantyl, quinoline, quinolone,  
25 dihydroquinolone, -NH-phényl, phénylalkyle et cycloalkylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un radical morpholino, pipéridyle ou phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène,  
30 le radical cyano, CF3, OCF3, alkyle, phényl-S(O)n-alk-phényle, alcoxy, NH2, NHalk, N(alk)2, SO2NH2, SO2Nalk ou SO2N(alk)2

tous les radicaux alkyle, alkényle, alcoxy et alkylthio ci-dessus étant linéaires ou ramifiés  
35 renfermant au plus 10 atomes de carbone,

tous les radicaux phényle des radicaux ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol,

lesdits produits de formule (IAb) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IAb)).

La présente invention a ainsi particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (IAb) dans laquelle Ab représente un radical pyrazolyle ou indazolyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle, alcoxy et thiényle,

Alb, A2b, A3b et A4b identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; les radicaux hydroxyle ; alkyle ; alkényle éventuellement substitué par phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; alcoxy ; nitro ; cyano ; furyle ; thiényle éventuellement substitué par acyle COalk ; benzothiényle ; naphtyle ; thianthrényle ; phényle et phénoxy éventuellement substitués ; et carboxy libre, salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié par un radical NA6bA7b tel que soit A6b et A7b identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène et les radicaux alkyle ; alcoxyalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone ; phénoxyalkyle éventuellement substitué par acylamino NH-C(O)alk ; phényle ; phénylalkyle éventuellement substitué ; cycloalkylalkyle ; cycloalkyle ; furylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ; naphtylalkyle ; thiénylalkyle éventuellement substitué par alkyle ou thiényle ; pipéridylalkyle

éventuellement substitué par un radical carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle ; pyridylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi halogène et CF<sub>3</sub> ;  
5 benzothiénylalkyle ; pyrazolylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ; dihydrobenzofurannalkyle ; hexahydropyranalkyle ; éthylenedioxyphénylalkyle ; et benzimidazolylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux  
10 alkyle

soit A6b et A7b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, morpholino ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second atome d'azote par un radical alkyle,  
15 étant entendu que deux radicaux consécutifs parmi A1b, A2b, A3b et A4b peuvent former avec le radical benzimidazole auquel ils sont attachés un radical 4,5-éthylène dioxybenzimidazole ou un radical 4,5-méthylène dioxybenzimidazole éventuellement  
20 substitués,

A5a représente un atome d'hydrogène,  
les radicaux phényle, phénoxy et phénylalkyle ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les  
25 radicaux hydroxyle, cyano, alkyle, alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino, phénylalkylamino, NH-COalk, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle, hydroxyalkyle, carboxyalkyle, phénoxyalkyle, alkylthio, SO<sub>2</sub>alk, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-NH(alk),  
30 SO<sub>2</sub>-N(alk)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, thiényle, phénoxy, phénylalkoxy, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH(alk), C(=O)-N(alk)<sub>2</sub> et C(O)CH<sub>3</sub>,

tous les radicaux alkyle ou alk, alkényle, alcoxy et alkylthio ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone,  
tous les radicaux phényle des radicaux ci-dessus étant de  
5 plus éventuellement substitués par un radical dioxol,

lesdits produits de formule (IAb) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales  
10 et organiques desdits produits de formule (IAb)).

La présente invention a ainsi particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (IAb) dans laquelle Ab, A1b, A2b, A3b, A4b et A5b ont les significations indiquées à l'une  
15 quelconque des revendications précédentes,

et lorsque l'un de A1b, A2b, A3b et A4b représente un radical carboxy amidifié par un radical NA6bA7b alors soit l'un de A6b et A7b représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de A6b et  
20 A7b est choisi parmi les valeurs définies pour A6b et A7b, soit A6b et A7b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant 5 ou 6 chaînons,

les autres substituants desdits produits de formule  
25 (I) ayant les valeurs indiquées à l'une quelconque des revendications précédentes,

lesdits produits de formule (IAb) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les  
30 acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IAb)).

La présente invention a ainsi particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus

dans laquelle X, W, Y and Z sont tels que deux ou trois d'entre-eux représentent CH et les autres sont choisis parmi les valeurs de CR2 ou CR3 et, le cas échéant, peuvent former un radical dioxol,

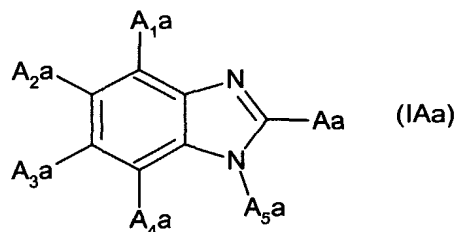
- 5 R2, R3 et les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant les valeurs définies à l'une quelconque des revendications précédentes,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et  
10 diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention concerne ainsi notamment les produits de formule (IA) telle que définie ci-dessus dans  
15 laquelle A1, A2, A3 and A4 sont tels que deux ou trois d'entre-eux représentent un atome d'hydrogène et les autres sont choisis parmi les valeurs de A1, A2, A3 et A4 et, le cas échéant, peuvent former un radical dioxol, les autres substituants des produits de formule (IA),  
20 ayant les valeurs définies à l'une quelconque des revendications précédentes

lesdits produits de formule (IA) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les  
25 acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IA).

La présente invention a encore plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (IAa) :



dans laquelle Aa représente un radical pyrazolyle, triazolyle ou indazolyle, cet hétérocycle Aa étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux XA1, XA2 ou XA3 choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio ou thiényle éventuellement substitué par un radical alkyle,

A1a, A2a, A3a et A4a identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alcoxy, nitro, cyano, phényle et phénoxy, carboxy libre, salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié par un radical NA6aA7a tel que soit A6a et A7a identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle, phényle, phénylalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, furylalkyle, thiénylalkyl et pyridylalkyle, soit A6a et A7a forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, pyrazolidinyle, pyrazolinyle, pipéridyle, morpholino ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle eux-mêmes éventuellement substitués étant entendu que deux radicaux consécutifs parmi A1a, A2a, A3a et A4a peuvent former avec le radical benzimidazole auxquels ils sont attachés un cycle carboné de 5 à 6 chaînons renfermant un ou deux atomes d'oxygène éventuellement substitué,

A5a représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, les radicaux phényle et phénoxy ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,

alkyle, alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino, phénylalkylamino, carboxy libre, salifié ou estérifié, dioxol,

5 tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,

lesdits produits de formule (IAa) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les  
10 acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IAa).

La présente invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans lesquels Aa représente un radical pyrazolyne ou  
15 indazolyne, les autres substituants ayant les valeurs indiquées ci-dessus ou ci-dessous.

Parmi les produits préférés, on note particulièrement les produits de formule (IAa) dans lesquels :

Aa représente un radical pyrazole ou indazole  
20 éventuellement substitué comme indiqué ci-dessus et ci-dessous,

A1a, A2a, A3a et A4a sont choisis parmi les valeurs suivantes:

- A1a représente hydrogène ou carboxy ou forme un cycle  
25 avec le chaînon adjacent A2a

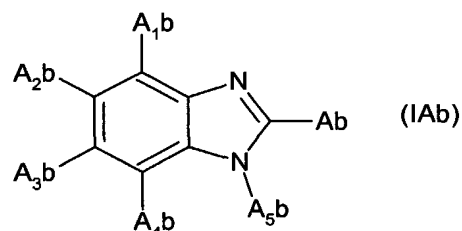
A4a représente hydrogène ou carboxy ou forme un cycle avec le chaînon adjacent A3a

- A2a représente un radical carboxy libre, salifié, estérifié par un radical alkyle éventuellement substitué  
30 ou carboxy amidifié comme indiqué ci-dessus ou ci-dessous,

- A2a et A3a représentent deux radicaux alkyle éventuellement substitués,

- A5a représente hydrogène.

La présente invention a encore plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (IAb) :



5 dans laquelle Ab représente un radical pyrazolyle ou indazolyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle, alcoxy et thiényle,

10 A1b, A2b, A3b et A4b identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle et alcoxy, nitro, cyano, phényle et phénoxy, carboxy libre, salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié par un radical NA6bA7b tel que soit A6b et A7b identiques ou différents sont choisis  
15 parmi les radicaux alkyle, phényle, phénylalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, furylalkyle, soit A6b et A7b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, morpholino ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second atome d'azote par un radical alkyle,

20 étant entendu que deux radicaux consécutifs parmi A1b, A2b, A3b et A4b peuvent former avec le radical benzimidazole auquel ils sont attachés un radical 4,5-éthylène dioxybenzimidazole ou un radical 4,5-méthylène dioxybenzimidazole éventuellement  
25 substitués,

A5b représente un atome d'hydrogène, les radicaux phényle et phénoxy ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux  
30 hydroxyle, cyano, alkyle, alcoxy, amino, alkylamino,



dialkylamino, phénylamino, phénylalkylamino, carboxy libre, salifié ou estérifié, tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes  
5 de carbone, lesdits produits de formule (IAb) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales  
10 et organiques desdits produits de formule (IAb)).

La présente invention a tout particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, répondant aux formules suivantes :

- la benzamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-  
15 benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique.
- la N-éthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 20 - la N-isopropylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-phénylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-phénéthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-  
25 benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-morpholinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-(N'-méthyl-pipérazino)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 30 - le N-pyrrolidinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-(isobutyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-(cyclohexylméthyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-  
35 3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique

- le N-(2-furfuryl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-benzyl-N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 5 - l'ester méthylique de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- le 5-méthoxy-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-4-
- 10 carboxylique
- le 5-bromo 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole
- l'acide 2-(5-éthoxy-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylique
- le 5,6-diméthyl-2-(5-méthyl-2H-pyrazol-3-yl)-1H-
- 15 benzoimidazole
- le 5,6-diméthyl-2-(5-thiophèn-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- le 2-(4-bromo-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole
- 20 - le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4,5-éthylènedioxy-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-méthoxy-1H-
- 25 benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-bromo-1H-benzoimidazole
- 30 - 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 4-aminosulfonyl-benzylamide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 4-bromo-benzylamide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic
- 35 acid 4-methanesulfonyl-benzylamide

- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 4-nitro-benzylamide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 2-methyl-benzylamide
- 5 - 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid (6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-amide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2,3-dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-amide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid
- 10 2-methylsulfanyl-benzylamide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid (benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-amide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 3-methyl-benzylamide
- 15 - 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 3-chloro-benzylamide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid 2-methylsulfanyl-benzylamide

La présente invention a tout particulièrement pour objet  
20 les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, répondant aux formules suivantes :

- la benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
- 25 benzoimidazole-5-carboxylique.
- la N-éthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-isopropylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 30 - la N-phénylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-phénéthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-morpholinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-
- 35 benzoimidazole-5-carboxylique

- le N-(N'-méthyl-pipérazino)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-pyrrolidinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 5 - le N-(isobutyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-(cyclohexylméthyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-(2-furfuryl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 10 - la N-benzyl-N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le 5-méthoxy-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole
- 15 - le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4,5-éthylènedioxy-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-méthoxy-1H-benzoimidazole
- 20 - le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-bromo-1H-benzoimidazole

La présente invention a tout particulièrement pour objet  
25 les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus,  
répondant aux formules suivantes :

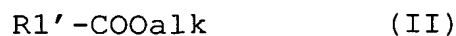
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
4-aminosulfonyl-benzylamide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
30 4-bromo-benzylamide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
4-methanesulfonyl-benzylamide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
4-nitro-benzylamide

- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
2-methyl-benzylamide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
(6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-amide
- 5 - 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
(2,3-dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-amide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
2-methylsulfanyl-benzylamide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
10 (benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-amide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
3-methyl-benzylamide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
3-chloro-benzylamide
- 15 - 2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid  
2-methylsulfanyl-benzylamide

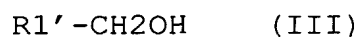
La présente invention a encore pour objet le procédé de  
préparation des produits de formule (I), telle que  
définie ci-dessus, caractérisé en ce que l'on soumet un  
20 acide de formule (D) :



dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus  
pour R1, dans laquelle les éventuelles fonctions  
réactives sont éventuellement protégées par des  
25 groupements protecteurs,  
à une réaction d'estérification pour obtenir un ester  
d'acide de formule (II)



dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus  
30 et alk représente un radical alkyle,  
à une réaction de réduction pour donner l'alcool de  
formule (III) :

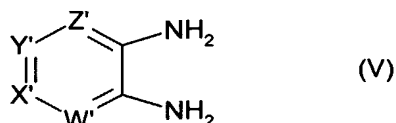


dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,

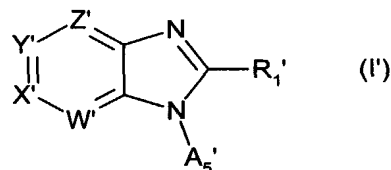
que l'on oxyde en aldéhyde de formule (IV) :



dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,  
produits de formule (D) ou produits de formule (IV) tels  
5 que définis ci-dessus que l'on fait réagir avec une  
diamine de formule (V) :



dans laquelle W', X', Y' et Z' ont les significations  
indiquées ci-dessus respectivement pour W, X, Y et Z,  
dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont  
10 éventuellement protégées par des groupements protecteurs,  
pour obtenir un produit de formule (I') :



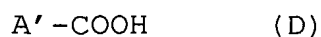
dans laquelle A5' a la signification indiquée à la  
revendication 1 pour A5 dans laquelle les éventuelles  
fonctions réactives sont éventuellement protégées par des  
15 groupements protecteurs, et R1', W', X', Y' et Z' ont les  
significations indiquées ci-dessus,

produits de formules (I') qui peuvent être des produits  
de formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres  
produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré  
20 et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de  
transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) une réaction d'estérification de fonction acide,
- b) une réaction de saponification de fonction ester en  
fonction acide,
- 25 c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en  
sulfoxyde ou sulfone correspondant,

- d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,  
e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifié en fonction alcool,  
5 f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,  
g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,  
10 h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyle,  
i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,  
j) une réaction de salification par un acide minéral ou  
15 organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,  
k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,  
lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous  
20 toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

La présente invention a plus particulièrement pour objet le procédé de préparation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (IA)  
25 caractérisé en ce que l'on soumet un acide de formule (D) :



dans laquelle A' a la signification indiquée ci-dessus pour A, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives  
30 sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,  
à une réaction d'estérification pour obtenir un ester d'acide de formule (II)



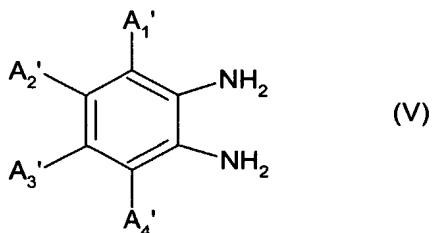
dans laquelle A' a la signification indiquée ci-dessus et alk représente un radical alkyle, à une réaction de réduction pour donner l'alcool de formule (III) :



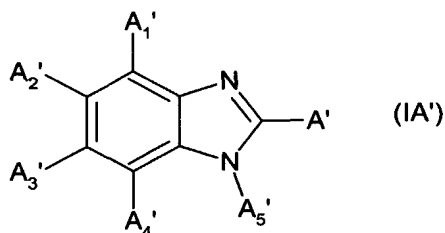
dans laquelle A' a la signification indiquée ci-dessus, que l'on oxyde en aldéhyde de formule (IV) :



10 dans laquelle A' a la signification indiquée ci-dessus, produits de formule (D) ou produits de formule (IV) tels que définis ci-dessus que l'on fait réagir avec une diamine de formule (V) :



dans laquelle A1', A2', A3' et A4' ont les significations indiquées ci-dessus respectivement pour A1, A2, A3 et A4, 15 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir un produit de formule (IA') : dans laquelle A5' a la signification indiquée à la



20 revendication 1 pour A5 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, et A1', A2', A3' et A4' ont les significations indiquées ci-dessus,

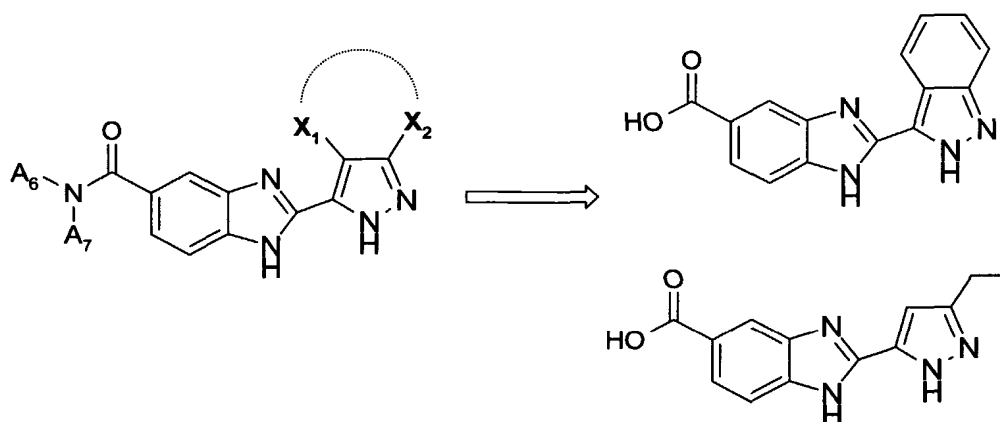


produits de formules (IA') qui peuvent être des produits de formule (IA) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (IA), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, dans un ordre quelconque, à l'une ou  
5 plusieurs des réactions de transformations a) à k) telles que définies ci-dessus, lesdits produits de formule (IA) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

10 On peut noter que de telles réactions de transformation de substituants en d'autres substituants peuvent également être effectuées sur les produits de départ ainsi que sur les intermédiaires tels que définis ci-dessus avant de poursuivre la synthèse selon les  
15 réactions indiquées dans le procédé décrit ci-dessus.

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé décrit ci-dessus peut être réalisé comme indiqué sur les schémas suivants : les réactions peuvent être réalisées selon les conditions  
20 usuelles connues de l'homme du métier et par exemple selon les conditions réactionnelles indiquées ci-après.

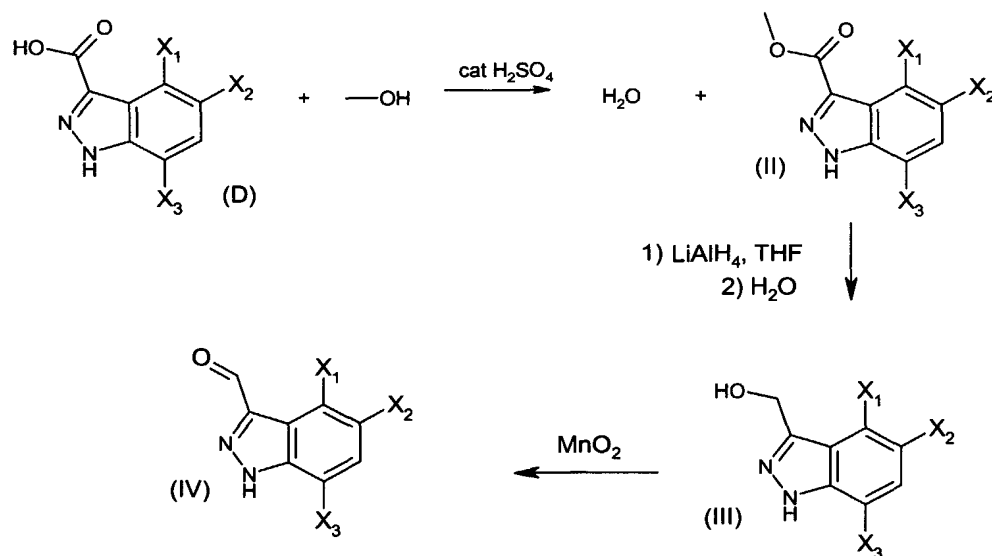
Parmi les produits de formule (I) de la présente demande, certains pour lesquels R1 représente un radical pyrazolyle ou indazolyle peuvent être obtenus selon le  
25 schéma suivant à partir de précurseurs acide :



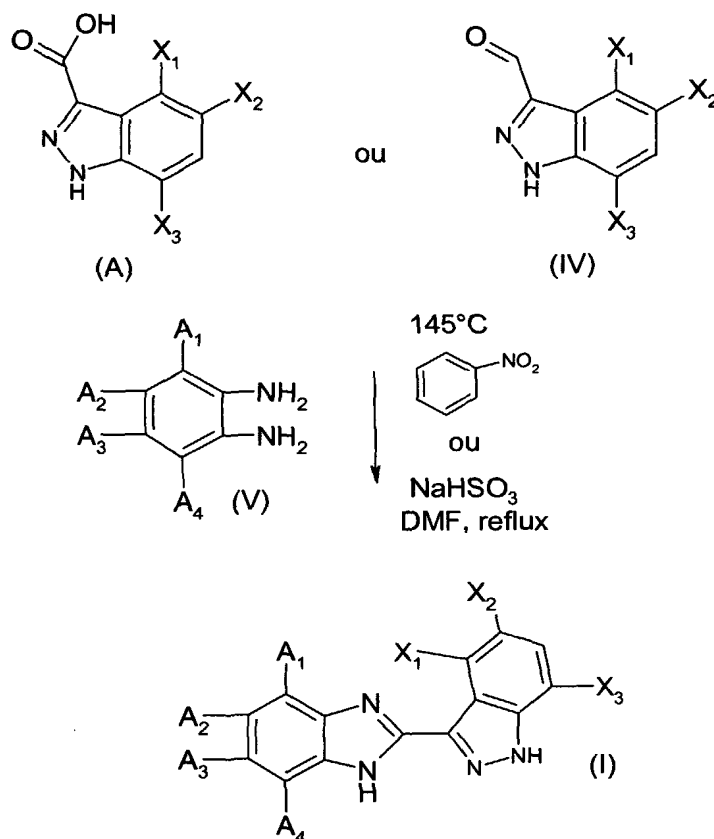
Les schémas suivants indiquent des voies préférées de synthèse des produits de formule (I) de la présente demande :

- I) Série benzoimidazole-indazole soit produits de formule  
5 (I) pour lesquels R1 représente indazolyle:

1<sup>er</sup> stade : Formation de l'aldéhyde de formule (IV) :



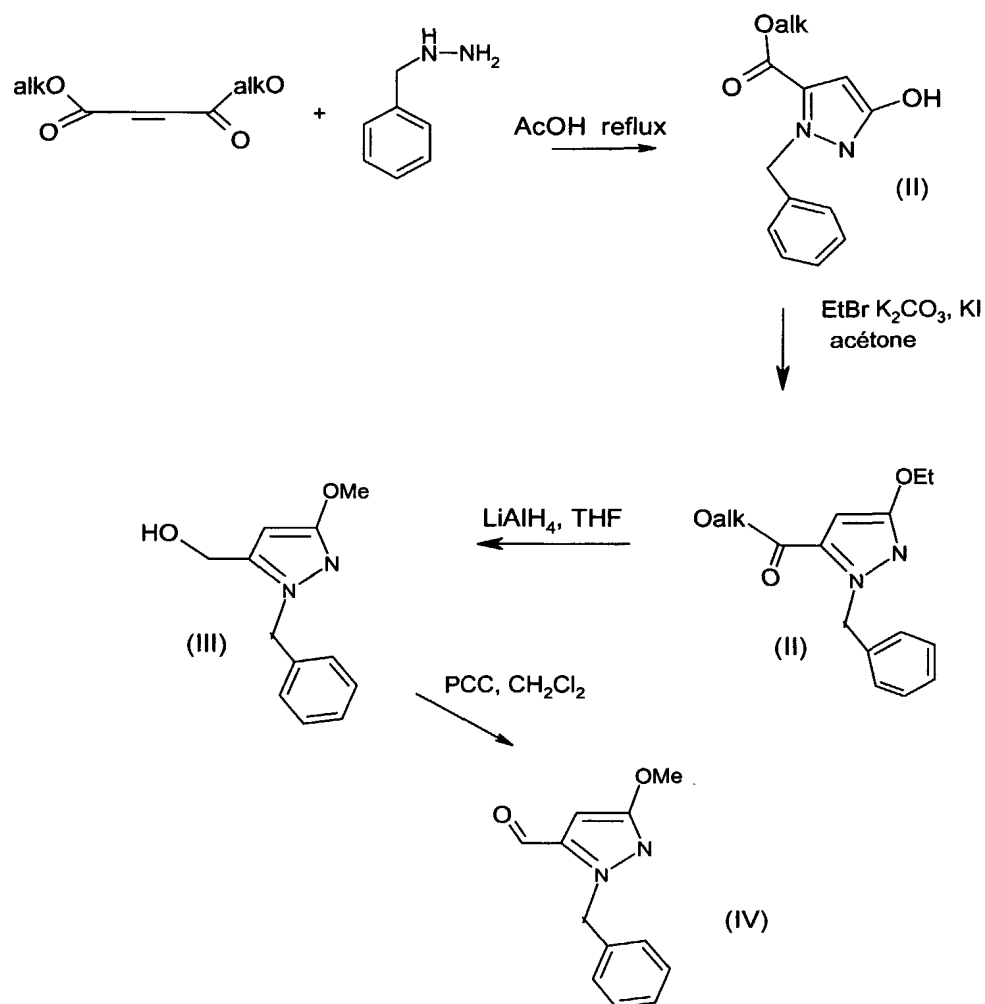
2ème stade : Formation du produit de formule (I):



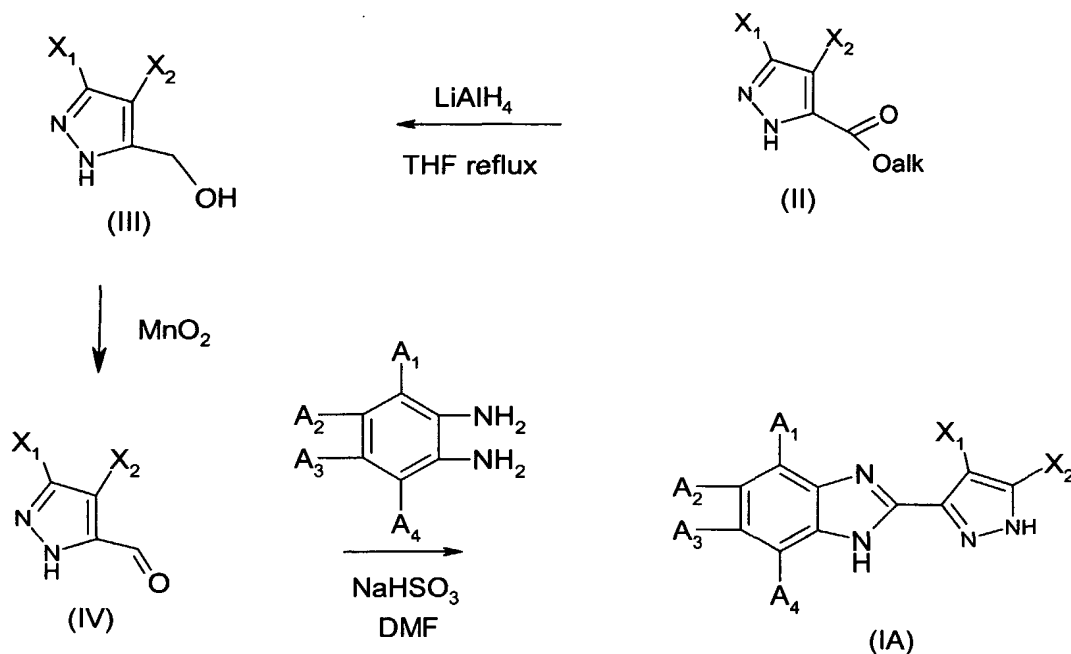
On peut remarquer que dans le cas où A2 ou A3, ou bien, A1 ou A4, représentent un radical carboxy, alors A2 ou A3, ou bien A1 ou A4 peut être transformé en amide par les méthodes classiques connues de l'homme du métier  
 5 notamment selon les méthodes de couplage peptidique classique comme indiqué ci-dessous.

Dans ces produits, les substituants A1, A2, A3, A4, A6, A7, X1, X2 et X3 ont les significations indiquées ci-dessus.

- 10 I) Série benzoimidazole-pyrazole soit produits de formule (I) pour lesquels R1 représente pyrazolyne :



D'une manière plus générale, on a le schéma de synthèse suivant :

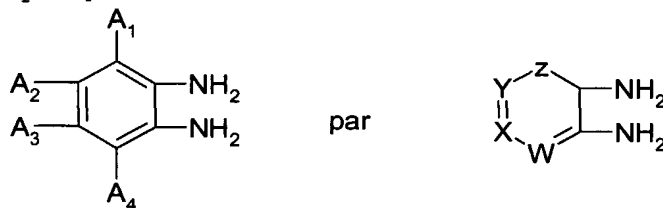


Dans les produits de formule (IA) obtenus, X1 peut notamment représenter H et X2 thiényle éventuellement substitué.

Dans ces produits, par exemple A1 et A4 peuvent représenter H et A3 et A4 peuvent représenter alkyle.

Dans les produits ci-dessus, les substituants A1, A2, A3, A4, A5, A6, A5, X1 et X2 ont les significations indiquées ci-dessus.

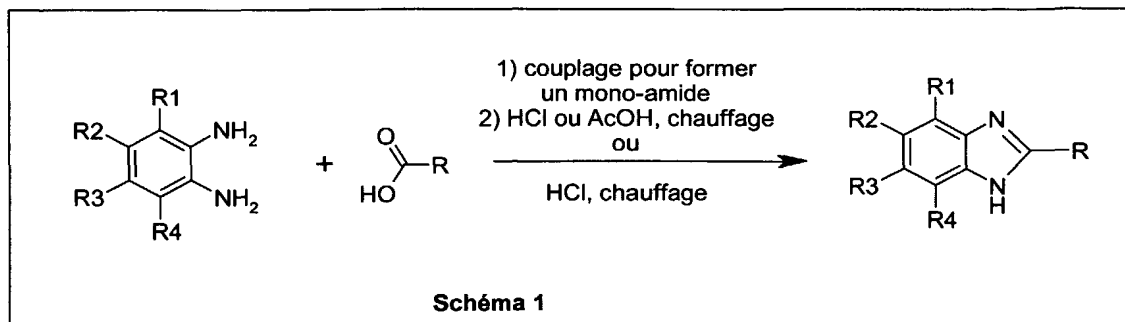
Dans les schémas ci-dessus, on peut procéder de la même manière en remplaçant



et on obtient ainsi les produits correspondants.

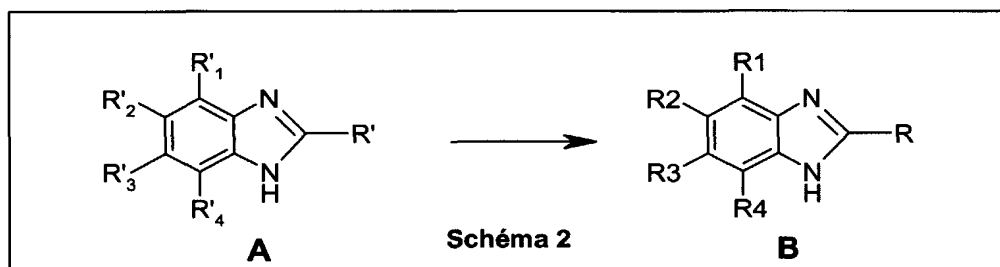
A titre d'exemples non limitatifs illustrant la mise en œuvre du procédé de la présente demande, on peut représenter par les schémas suivants la synthèse de 4 produits de formule (I) de la présente demande :

On peut également utiliser la voie de synthèse ci-après pour la préparation des produits de la présente demande



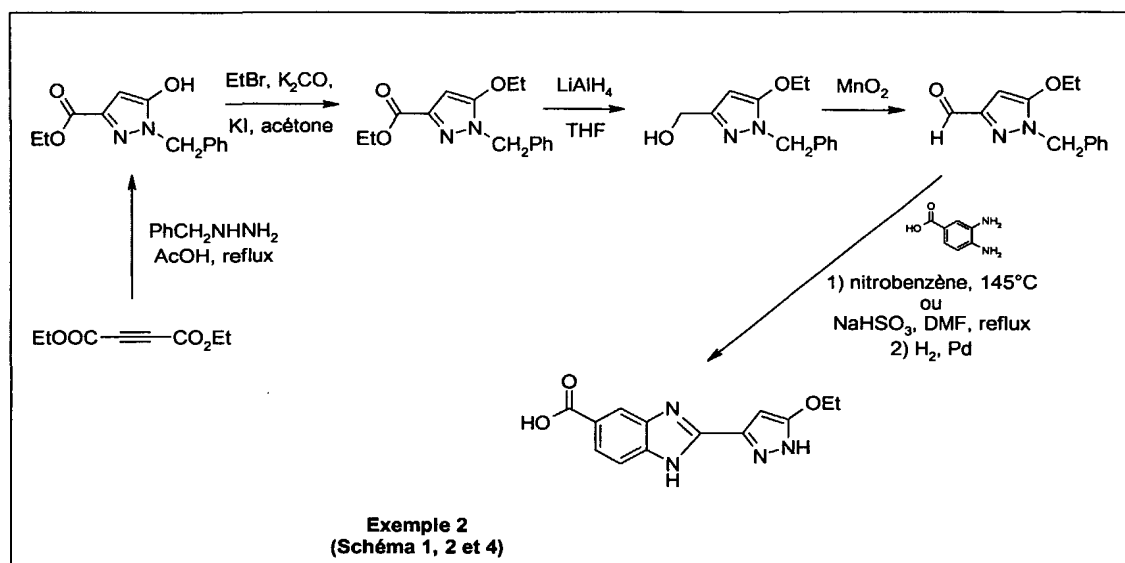
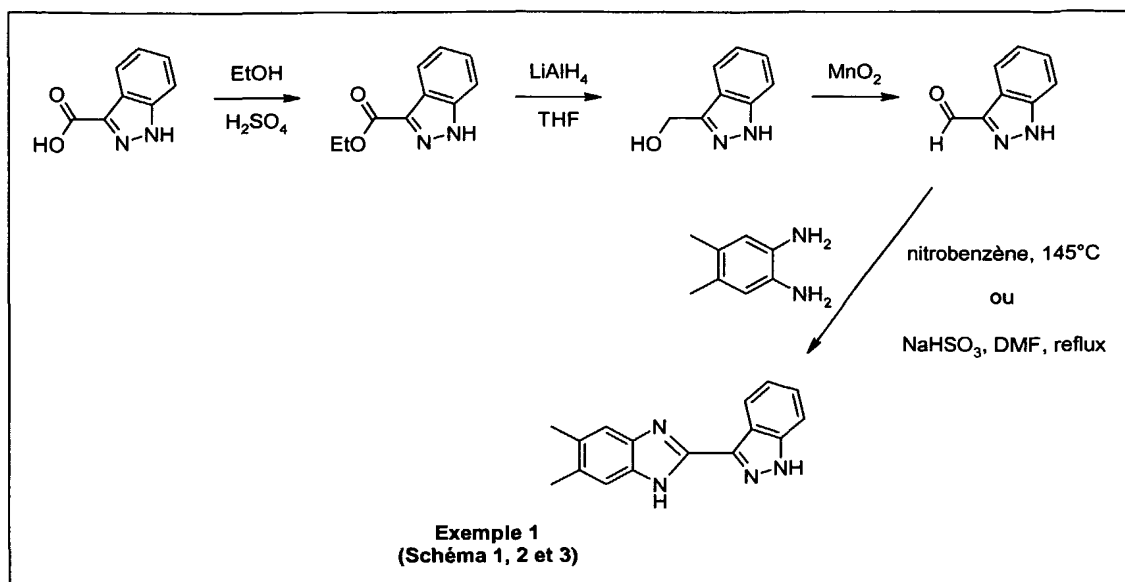
5

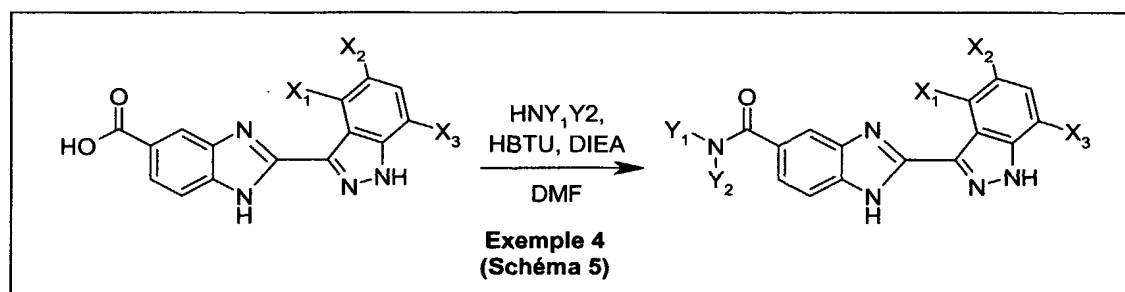
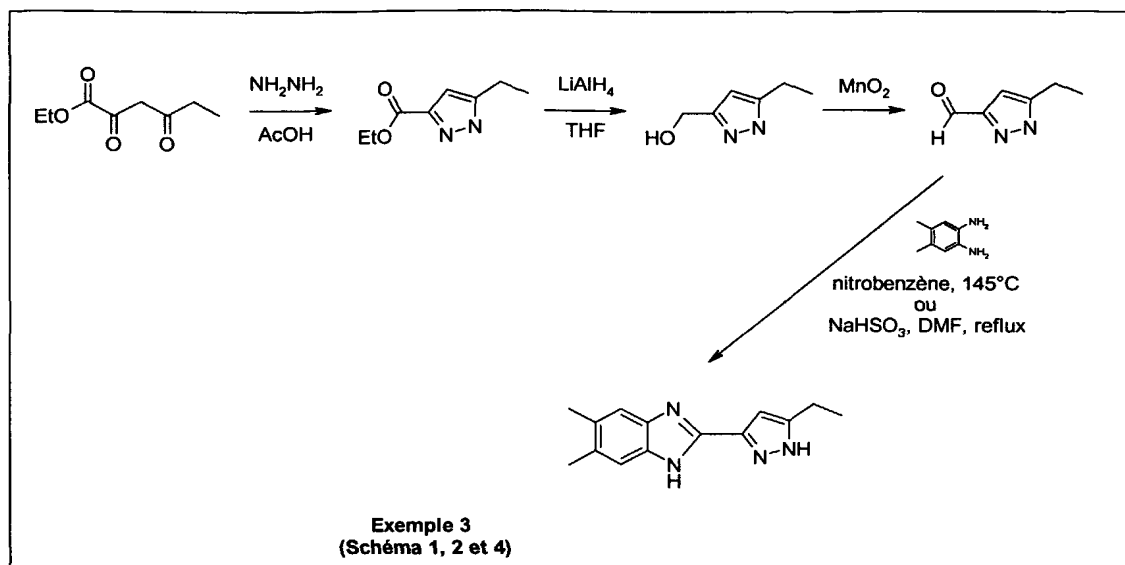
Transformation des intermédiaires du type A en produit du type B par les méthodes connues par l'homme du métier



10

Les substituants R'1 à R'4 et R' ne sont pas forcément que des groupements protecteurs, mais peuvent être aussi des fonctionnalités permettant d'introduire de nouveaux substituants.





5

Les esters d'acides que constituent les produits de formule (II) peuvent être obtenus si nécessaire à partir des acides correspondants selon les méthodes usuelles et notamment comme indiqué ci-dessus.

10 De tels acides peuvent être commerciaux comme par exemple le 3-carboxypyrazole.

Dans le produit de formule (II), le radical A' représente notamment un radical pyrazolyle ou indazolyle.

La réaction d'oxydation des alcools de formule (III) en aldéhydes correspondantes de formule (IV) peut être réalisée selon les techniques usuelles par exemple à l'aide de perdioxyde de manganèse ou sels de chrome PCC de type Swern.

15



On fait réagir les aldéhydes de formule (IV) ainsi obtenus avec une diamine de formule (V) notamment dans un solvant tel que le DMF au reflux en présence de NaHSO<sub>4</sub>.

Parmi les diamines de formule (V), on peut citer par exemple l'orthodiamiline éventuellement substituée par un ou plusieurs substituants choisis parmi les valeurs de A1, A2, A3 et A4.

Si nécessaire, la formation du radical pyrazolyne peut être obtenue comme indiqué sur la schéma ci-dessus notamment par réaction d'un acétylène dicarboxylate d'alkyle par exemple de méthyle avec une hydrazine.

Parmi les produits de départ de formule (II) et (V), certains sont connus et peuvent être obtenus commercialement ou peuvent être préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

On peut encore notamment préparer certains produits de départ à partir de produits de commerciaux par exemple en les soumettant à une ou plusieurs des réactions décrites ci-dessus en a) à k), réalisées dans les conditions également décrites ci-dessus.

La partie expérimentale ci-après donne des exemples de tels produits de départ.

On cite également les références suivantes qui peuvent être utilisées pour la préparation de benzimidazoles, pyrazoles ou d'indazoles dans le cadre de la présente invention :

- G. R. Newkome, W.W. Paudler, Contemporary Hétérocyclic Chemistry, Synthèses, Reactions and Applications, J. Wiley, 1982

- Preston, Hétérocyclic Compounds, Benzoimidazoles and congeneric tricyclic compounds, J. Wiley, 1981

- Behr, Fusco, Jarboe, Hétérocyclic Compounds, Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, indazoles and condensed rings, J. Wiley, 1967

Selon les valeurs de R1', W', X', Y', A', A1', A2', A3', A4' et A5', les produits de formules (I') ou

(IA') constituent ou non des produits de formule (I) ou (IA) et peuvent donner des produits de formule (I) ou (IA), ou être transformés en d'autres produits de formule (I) ou (IA) en étant soumis à une ou plusieurs des réactions a) à k) indiquées ci-dessus.

Ainsi les diverses fonctions réactives que peuvent porter certains composés des réactions définies ci-dessus peuvent, si nécessaire, être protégées : il s'agit par exemple des radicaux hydroxyle, acyle, carboxy libres ou encore amino et monoalkylamino qui peuvent être protégés par les groupements protecteurs appropriés.

La liste suivante, non exhaustive, d'exemples de protection de fonctions réactives peut être citée :

- les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les radicaux alkyle tels que tert-butyle, triméthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle, méthoxyméthyle, tétrahydropyrannyle, benzyle ou acétyle,
- les groupements amino peuvent être protégés par exemple par les radicaux acétyle, trityle, benzyle, tert-butoxycarbonyle, BOC, benzyloxycarbonyle, phthalimido ou d'autres radicaux connus dans la chimie des peptides,
- les groupements acyles tel que le groupement formyle peuvent être protégés par exemple sous forme de cétals ou de thiocétals cycliques ou non cycliques tels que le diméthyl ou diéthylcétal ou l'éthylène dioxycétal, ou le diéthylthiocétal ou l'éthylènedithiocétal,
- les fonctions acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, amidifiées par une amine primaire ou secondaire par exemple dans du chlorure de méthylène en présence, par exemple, de chlorhydrate de 1-éthyl-3-(diméthylaminopropyl) carbodiimide à la température ambiante :
- les fonctions acide peuvent être protégées par exemple sous forme d'esters formés avec les esters facilement clivables tels que les esters benzyliques ou ter

butyliques ou des esters connus dans la chimie des peptides.

Les réactions a) à k) peuvent être réalisées, par exemple, comme indiqué ci-après.

- 5 a) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions d'estérification qui peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.
- 10 b) Les éventuelles transformations de fonctions ester en fonction acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réalisées dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier notamment par hydrolyse acide ou alcaline par exemple par de la soude ou de la potasse en milieu alcoolique tel que, par exemple, dans
- 15 du méthanol ou encore par de l'acide chlorhydrique ou sulfurique.
- La réaction de saponification peut être réalisée selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier, telles que par exemple dans un solvant tel que le
- 20 méthanol ou l'éthanol, le dioxane ou le diméthoxyéthane, en présence de soude ou de potasse.
- c) Les éventuels groupements alkylthio des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformés en les fonctions sulfoxyde ou sulfone correspondantes dans
- 25 les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par les peracides comme par exemple l'acide peracétique ou l'acide métachloro-perbenzoïque ou encore par l'ozone, l'oxone, le périodate de sodium dans un solvant tel que par exemple le chlorure
- 30 de méthylène ou le dioxane à la température ambiante.

L'obtention de la fonction sulfoxyde peut être favorisée par un mélange équimolaire du produit renfermant un groupement alkylthio et du réactif tel que notamment un peracide.

L'obtention de la fonction sulfone peut être favorisée par un mélange du produit renfermant un groupement alkylthio avec un excès du réactif tel que notamment un peracide.

5 d) La réaction de transformation d'une fonction cétone en oxime peut être réalisée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier, telle que notamment une action en présence d'une hydroxylamine éventuellement O-substituée dans un alcool tel que par exemple  
10 l'éthanol, à température ambiante ou en chauffant.

e) Les éventuelles fonctions carboxy libre ou estérifié des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme de métier : les éventuelles fonctions carboxy  
15 estérifié peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme du métier et notamment par de l'hydrure de lithium et d'aluminium dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofurane ou encore le dioxane ou l'éther éthylique.

20 Les éventuelles fonctions carboxy libre des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool notamment par de l'hydrure de bore.

f) Les éventuelles fonctions alcoxy telles que notamment méthoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si  
25 désiré, transformées en fonction hydroxyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier par exemple par du tribromure de bore dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène, par du bromhydrate ou chlorhydrate de pyridine ou encore par de l'acide  
30 bromhydrique ou chlorhydrique dans de l'eau ou de l'acide trifluoro acétique au reflux.

g) Les éventuelles fonctions alcool des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction aldéhyde ou acide par oxydation dans les

conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par action de l'oxyde de manganèse pour obtenir les aldéhydes ou du réactif de Jones pour accéder aux acides.

- 5 h) Les éventuelles fonctions nitrile des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en tétrazolyne dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par cycloaddition d'un azidure métallique tel que par exemple
- 10 l'azidure de sodium ou un azidure de trialkylétain sur la fonction nitrile ainsi qu'il est indiqué dans la méthode décrite dans l'article référencé comme suit :

J. Organometallic Chemistry, 33, 337 (1971) KOZIMA S.& coll.

- 15 On peut noter que la réaction de transformation d'un carbamate en urée et notamment d'un sulfonylcarbamate en sulfonylurée, peut être réalisée par exemple au reflux d'un solvant comme par exemple le toluène en présence de l'amine adéquate.

- 20 Il est entendu que les réactions décrites ci-dessus peuvent être effectuées comme indiqué ou encore, le cas échéant, selon d'autres méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

- i) L'élimination de groupements protecteurs tels que par
- 25 exemple ceux indiqués ci-dessus peut être effectuée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment par une hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou para-toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou
- 30 encore par une hydrogénation catalytique.

Le groupement phtalimido peut être éliminé par l'hydrazine.

On trouvera une liste de différents groupements protecteurs utilisables par exemple dans le brevet BF 2 499 995.

5 j) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet de réactions de salification par exemple par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier : une telle réaction de salification peut être réalisée par exemple en présence d'acide  
10 chlorhydrique par exemple ou encore d'acide tartrique, citrique ou méthane sulfonique, dans un alcool tel que par exemple l'éthanol ou le méthanol.

k) Les éventuelles formes optiquement actives des produits décrits ci-dessus peuvent être préparées par  
15 dédoublement des racémiques selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Des illustrations de telles réactions définies ci-dessus sont données dans la préparation des exemples décrits ci-après.

20 Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec les acides présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques notamment en raison de leurs propriétés inhibitrices de kinases ainsi qu'il est indiqué ci-dessus.

25 On peut indiquer que certaines protéines kinases jouant un rôle central dans l'initiation, le développement et l'achèvement des événements du cycle cellulaire, des molécules inhibitrices de telles kinases sont susceptibles de limiter des proliférations cellulaires  
30 non désirées telles que celles observées dans les cancers, peuvent intervenir dans la prévention, la régulation ou le traitement de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer ou encore l'apoptose neuronale.

Les produits de la présente invention sont tout particulièrement utiles pour la prévention, la régulation ou le traitement de maladies nécessitant une activité anti-angiogénique.

- 5 Les produits de la présente invention sont notamment utiles pour la thérapie de tumeurs.

Les produits de l'invention peuvent également ainsi augmenter les effets thérapeutiques d'agents anti-tumoraux couramment utilisés.

- 10 Les produits de formule (I) de la présente invention possèdent donc tout particulièrement des propriétés antiangiogéniques.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a particulièrement pour objet à  
15 titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et  
20 organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a ainsi plus particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits tels que définis par  
25 la formules (IA), (IAa) ou (IAb) lesdits produits de formules (IA), (IAa) ou (IAb) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales  
30 et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (IA), (IAa) ou (IAb).

L'invention a tout particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les produits décrits ci-après dans les

exemples et notamment les produits répondant aux formules suivantes :

- la benzamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 5 - la N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique.
- la N-éthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-isopropylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 10 - la N-phénylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-phénéthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 15 - la N-morpholinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-(N'-méthyl-pipérazino)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-pyrrolidinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 20 - le N-(isobutyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-(cyclohexylméthyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 25 - le N-(2-furfuryl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-benzyl-N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- l'ester méthylique de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 30 - le 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- le 5-méthoxy-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylique
- 35 - le 5-bromo 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole



- 1'acide 2-(5-éthoxy-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylique
- le 5,6-diméthyl-2-(5-méthyl-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- 5 - le 5,6-diméthyl-2-(5-thiophèn-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- le 2-(4-bromo-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole
- 10 - le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4,5-éthylènedioxy-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-méthoxy-1H-benzoimidazole
- 15 - le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-bromo-1H-benzoimidazole
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid
- 20 4-aminosulfonyl-benzylamide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 4-bromo-benzylamide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 4-methanesulfonyl-benzylamide
- 25 - 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 4-nitro-benzylamide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 2-méthyl-benzylamide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid
- 30 (6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-amide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2,3-dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-amide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 2-méthylsulfonyl-benzylamide
- 35 - 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid (benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-amide

- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
3-methyl-benzylamide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
3-chloro-benzylamide
- 5 - 2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid  
2-méthylsulfanyl-benzylamide

La présente invention a tout particulièrement pour objet à titre de médicaments les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, répondant aux formules suivantes :

- 10 - la benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique.
- la N-éthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 15 - la N-isopropylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-phénylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 20 - la N-phénéthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-morpholinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-(N'-méthyl-pipérazino)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 25 - la N-pyrrolidinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-(isobutyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 30 - le N-(cyclohexylméthyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-(2-furfuryl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-benzyl-N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 35

- le 5-méthoxy-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4,5-éthylènedioxy-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-méthoxy-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-bromo-1H-benzoimidazole

- La présente invention a tout particulièrement pour objet à titre de médicaments les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, répondant aux formules suivantes :
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 4-aminosulfonyl-benzylamide
  - 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 4-bromo-benzylamide
  - 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 4-methanesulfonyl-benzylamide
  - 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 4-nitro-benzylamide
  - 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 2-methyl-benzylamide
  - 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid (6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-amide
  - 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2,3-dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-amide
  - 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 2-methylsulfonyl-benzylamide
  - 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid (benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-amide
  - 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 3-methyl-benzylamide
  - 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 3-chloro-benzylamide

- 2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid  
2-methylsulfanyl-benzylamide

L'invention concerne aussi des compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un  
5 au moins des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit ou un prodrug de ce produit et, le cas échéant, un support pharmaceutiquement acceptable.

L'invention s'étend ainsi aux compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un  
10 au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

De telles compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent également, le cas échéant, renfermer des principes actifs d'autres médicaments antimitotiques  
15 tels que notamment ceux à base de taxol, cis-platine, les agents intercalants de l'ADN et autres.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, par voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les  
20 muqueuses ou par injection par voie intraveineuse ou intra-musculaire.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par  
25 exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les pilules, les tablettes, les gélules, les gouttes, les granulés, les préparations injectables, les pommades, les crèmes ou les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être  
30 incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les  
35 dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents

mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 0,05 à 5 g par jour chez l'adulte, ou de  
5 préférence de 0,1 à 2 g par jour.

La présente invention a également pour objet l'utilisation des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement  
10 acceptables de ces produits pour la préparation d'un médicament destiné à l'inhibition de l'activité d'une protéine kinase.

La présente invention a également pour objet l'utilisation de produits de formule (I) tels que définis  
15 ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie caractérisée par le dérèglement de l'activité d'une protéine kinase.

Un tel médicament peut notamment être destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie chez un  
20 mammifère.

La présente invention a également pour objet l'utilisation définie ci-dessus dans laquelle la protéine kinase est une protéine tyrosine kinase.

La présente invention a également pour objet  
25 l'utilisation définie ci-dessus dans laquelle la protéine kinase est choisie dans le groupe suivant : FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, flt-1, IGF-1R, KDR, PDGFR, tie2 et VEGFR.

La présente invention a également pour objet  
30 l'utilisation définie ci-dessus dans laquelle la protéine kinase est KDR.

La présente invention a également pour objet l'utilisation définie ci-dessus dans laquelle la protéine kinase est tie2.

La présente invention a également pour objet l'utilisation définie ci-dessus dans laquelle la protéine kinase est dans une culture cellulaire.

La présente invention a également pour objet  
5 l'utilisation définie ci-dessus dans laquelle la protéine kinase est dans un mammifère.

La présente invention a particulièrement pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au  
10 traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe suivant : troubles de la prolifération de vaisseaux sanguins, troubles fibrotiques, troubles de la prolifération de cellules 'mesangial', désordres métaboliques, allergies, asthmes, thromboses, maladies du  
15 système nerveux, rétinopathie, psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabète, dégénérescence musculaire et cancers.

La présente invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini  
20 ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe suivant : troubles de la prolifération de vaisseaux sanguins, troubles fibrotiques, troubles de la prolifération de cellules 'mesangial', rétinopathie,  
25 psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabète, dégénérescence musculaire et cancers.

La présente invention a tout particulièrement pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné à  
30 la prévention ou au traitement de maladies liées à une angiogénèse non contrôlée, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de maladies en oncologie et notamment destiné au traitement de cancers.

Parmi ces cancers, on s'intéresse au traitement de  
35 tumeurs solides, au traitement de cancers résistant à des agents cytotoxiques.

Parmi ces cancers, on s'intéresse au traitement de cancers du sein, de l'estomac, des ovaires, du colon, du poumon, du cerveau, du larynx, du système lymphatique, du tractus génito-urinaire incluant vessie et prostate, de  
5 cancers des os et du pancréas, tout particulièrement au traitement de cancers du sein, du colon ou du poumon.

La présente invention a aussi pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus pour la préparation de médicaments destinés à la  
10 chimiothérapie de cancers.

De tels médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers peuvent être utilisés seuls ou en association. Les produits de la présente demande peuvent notamment être administrés seuls ou en association avec de la  
15 chimiothérapie ou de la radiothérapie ou encore en association par exemple avec d'autres agents thérapeutiques.

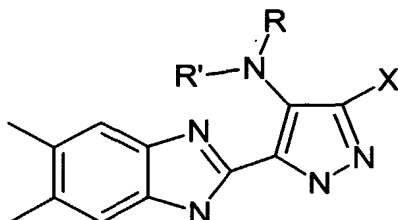
De tels agents thérapeutiques peuvent être des agents anti-tumoraux couramment utilisés.

20 Comme inhibiteurs de kinases, on peut citer la butyrolactone, le flavopiridol et la 2(2-hydroxyéthylamino)-6-benzylamino-9-méthylpurine appelée olomucine.

La présente invention a également pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus comme  
25 inhibiteurs de KDR.

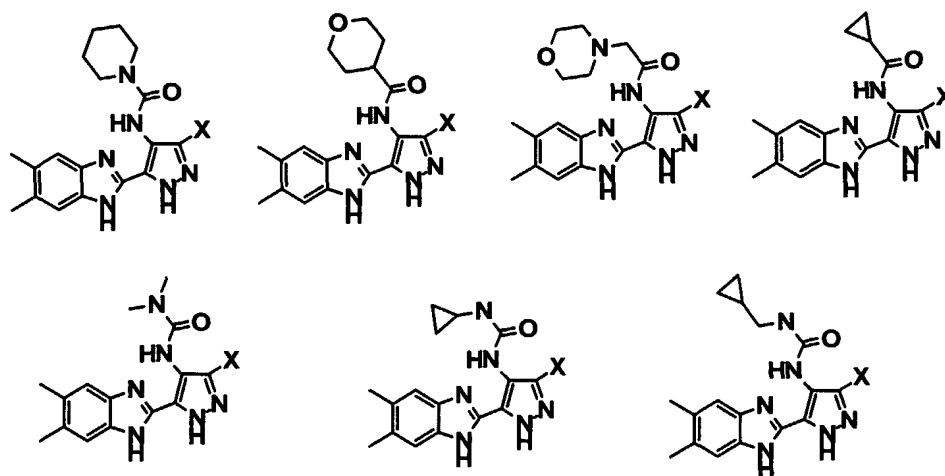
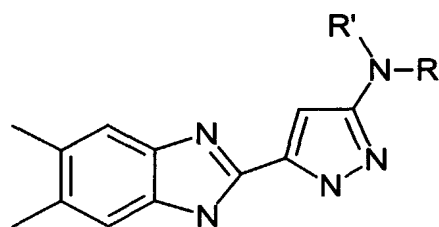
La présente invention a également pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus comme inhibiteurs de tie2.

30 Les produits décrits dans les 3 tableaux ci-après intitulés tableaux I, II et III font partie de la présente invention et ces produits ainsi que les produits décrits dans la partie expérimentale sont des produits de formule (I) qui illustrent l'invention sans toutefois la  
35 limiter.

Tableau I

avec X représente Hydrogène, halogène ou alcoxy tel que définis ci-dessus.

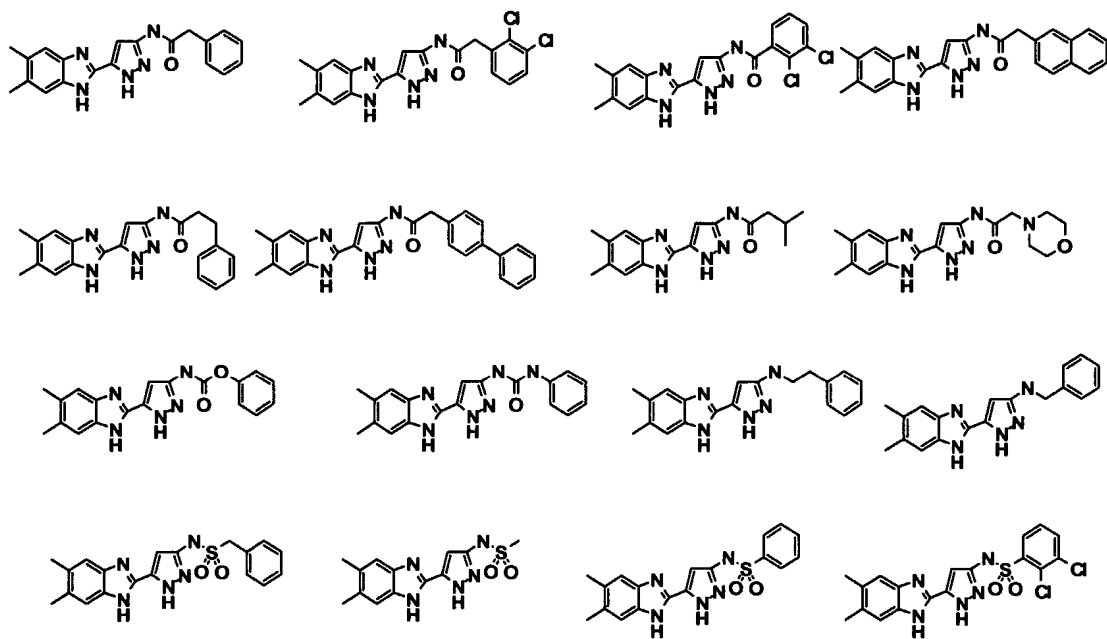
5

Tableau II

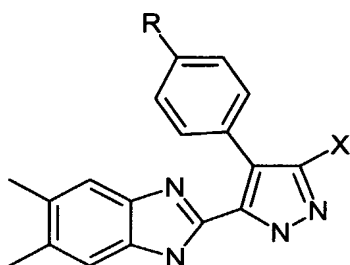
dans lequel NR'R représente NY1Y2 tel que défini ci-dessus.

10

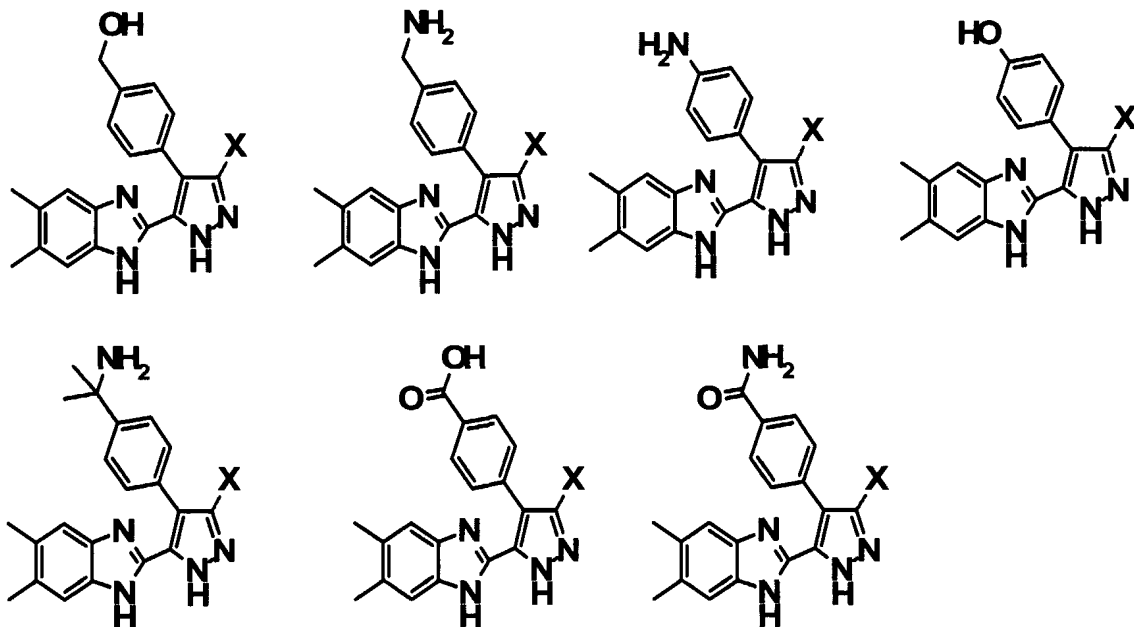




### Tableau III



dans lequel X représente hydrogène, alkynyle ou  $\text{NHCOCH}_2\text{PH}$   
5 éventuellement substitué.

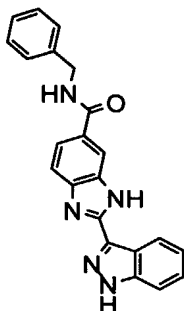


### Partie expérimentale

#### Méthode générale de purification LC/MS :

On utilise un système Waters FractionLynx, et les  
 5 séparations ont été effectuées sur une colonne Waters  
 Symmetry (C18, 5  $\mu$ M, 19x50 mm, catalogue number  
 186000210) en éluant avec un gradient linéaire  
 d'acétonitrile contenant 0.07% de TFA (v/v) dans l'eau  
 contenant 0.07% de TFA (v/v), gradient passant de 5 à 95%  
 10 (v/v) d'acétonitrile/TFA en 8 minutes, puis 2 minutes à  
 95% d'acétonitrile/TFA, à un débit de 10 ml/mn. Les  
 produits sont injectés en solution dans le DMSO, et  
 collectés selon la détection de leur poids moléculaire.  
 Les déplacements chimiques des descriptions de RMN sont  
 15 exprimés en ppm.

Exemple 1 : benzamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-  
 1H-benzoimidazole-5-carboxylique



Le benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé de la manière suivante.

A une solution de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-  
5 1H-benzoimidazole-5-carboxylique dans 0,42 ml de diméthylformamide anhydre, est ajoutée, à une température voisine de 20°C, une solution de 27,3 mg de HBTU dans 0,2 ml de diméthylformamide. Après une heure d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 15,7 ml de  
10 benzylamine puis 12,4 ml de N,N-diisopropyléthylamine en solution dans 0,32 ml de diméthylformamide. Après 20 heures, à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, à une température voisine de 40°C. Le résidu brut obtenu est  
15 dissout dans du DMSO, et purifié par LC/MS préparative. Les fractions contenant le produit recherché sont rassemblées, concentrées sous pression réduite, à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 20 mg de benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique sous forme d'une poudre  
20 crème dont les caractéristiques sont les suivantes :

temps de rétention LC/MS = 2.86 minutes

L'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

25 A une solution de 1 g de 1H-indazole-3-carboxaldéhyde dans 10 ml de diméthylformamide sont ajoutés, à une température voisine de 20°C, 1,3 g de métabisulfite de

sodium et 1,04 g d'acide 3,4-diaminobenzoïque. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 1 heure, puis après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, et dilution avec du dichlorométhane, le mélange est  
5 filtré. Le filtrat recueilli est concentré sous pression réduite. La laque marron obtenue (340 mg) est purifiée par LC/MS préparative. On obtient ainsi 138,8 mg de 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole sous forme d'une poudre beige.

10 Le 1H-indazole-3-carboxaldéhyde peut être préparé de la manière suivante :

A 13,32 g de dioxyde manganèse est ajoutée une solution de 2,27 g de (1H-indazol-3-yl)-méthanol dans 220 ml de 1,2-diméthoxyéthane. Après une heure à une température  
15 voisine de 20°C, le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 15 minutes. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré sur un verre fritté garni de Célite. Le filtrat recueilli est concentré sous pression réduite à une  
20 température voisine de 40°C. On obtient ainsi 2,02 g de 1H-indazole-3-carboxaldéhyde sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

RMN 1H, DMSO d6, 400 MHz : 7.40 ppm (triplet, 1H) ; 7.55 ppm (triplet, 1H) ; 7.75 ppm (doublet, 1H) ; 8.18 ppm  
25 (doublet, 1H) ; 10.23 ppm (singulet, 1H) ; 14.2 ppm (massif, 1H).

Le (1H-indazol-3-yl)-méthanol peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 7,08 g de l'ester méthylique de l'acide  
30 3-indazole-carboxylique dans 80 ml de tétrahydrofurane, refroidie à une température voisine de 0°C par un bain de glace, est ajouté par petites portions 3,2 g d'hydrure de lithium et d'aluminium. Après 4 heures à une température voisine de 0°C, on ajoute 1,6 g d'hydrure de lithium et

d'aluminium. Après 2 heures à une température voisine de 0°C, le milieu réactionnel est traité successivement par 6 ml d'eau, puis 6 ml d'une solution aqueuse de soude 1N, et enfin 18 ml d'eau. Le mélange réactionnel est filtré sur papier, puis le filtrat aqueux est extrait avec du dichlorométhane. Les fractions organiques recueillies sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite à une température voisine de 40°C. On obtient 3,15 g de (1H-indazol-3-yl)-méthanol sous forme d'une poudre blanc cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

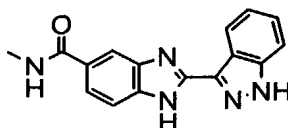
RMN 1H, DMSO d6, 400 MHz : 4.80 ppm (doublet, 2H) ; 5.25 ppm (triplet, 1H) ; 7.15 ppm (triplet, 1H) ; 7.35 ppm (triplet, 1H) ; 7.51 ppm (doublet, 1H) ; 7.87 ppm (doublet, 1H) ; 12.81 ppm (massif, 1H).

L'ester méthylique de l'acide 3-indazole-carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 9,13 g d'acide 3-indazole-carboxylique dans 100 ml de méthanol est ajouté goutte à goutte, à une température voisine de 20°C, .5 ml d'acide sulfurique concentré (95%). Après 20 heures de reflux, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite à une température voisine de 40°C. Le résidu aqueux obtenu est extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau jusqu'à neutralité, séchées sur sulfate de magnésium, puis concentrées sous pression réduite à une température voisine de 40°C. La poudre jaune obtenue est lavée à l'éther éthylique. On obtient une poudre blanche. Le filtrat est concentré sous pression réduite jusqu'à l'obtention d'une poudre jaune. Cette poudre jaune est à nouveau lavée à l'éther éthylique jusqu'à l'obtention d'une poudre blanche. Le filtrat, jaune, est concentré une troisième fois sous pression réduite et la poudre jaune recueillie est elle aussi lavée à l'éther

éthylrique. On réunit l'ensemble des fractions de poudre blanche. On obtient ainsi 7,08 g de l'ester méthylique de l'acide 3-indazole-carboxylique sous forme d'une poudre blanche.

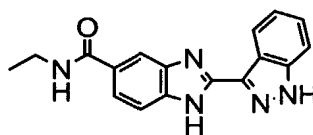
5 Exemple 2 : N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique



Le N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation du  
10 N-benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 1) :

A partir de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique et de 71,8 ml d'une solution de méthylamine (2M dans le tétrahydrofurane), on  
15 obtient 14,8 mg de produit attendu.

Exemple 3 : N-éthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique



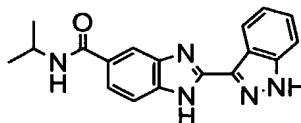
Le N-éthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation du  
20 N-benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 1) :

A partir de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique et de 19,4 ml d'une  
25 solution d'éthylamine (33% dans l'eau), on obtient

14,8 mg de N-éthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique.

Exemple 4 : N-isopropylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique

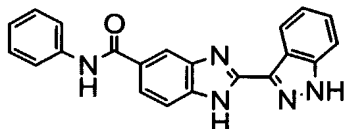
5



Le N-isopropylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation du N-benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 1) :

A partir de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique et de 12,3 ml d'isopropylamine, on obtient 16,5 mg de N-isopropylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique.

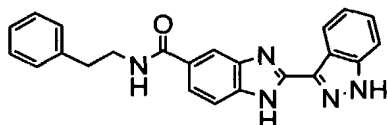
Exemple 5 : N-phénylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique



Le N-phénylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation du N-benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 1) :

A partir de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique et de 13,1 ml d'aniline, on obtient 14,1 mg de N-phénylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique sous forme d'une poudre blanche.

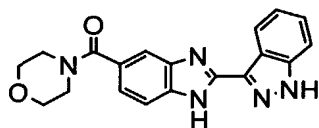
Exemple 6 : N-phénéthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique



Le N-phénéthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé en  
5 suivant le mode opératoire de la préparation du N-benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 1) :

A partir de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique et de 18 ml de  
10 phénéthylamine, on obtient 17,7 mg de N-phénéthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique sous forme d'une poudre blanche.

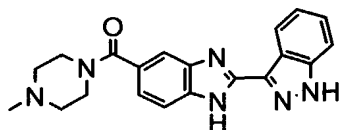
Exemple 7 : N-morpholinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique



15 Le N-morpholinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation du N-benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 1) :  
20 A partir de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique et de 12,5 ml de morpholine, on obtient 18,6 mg de N-morpholinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique sous forme d'une poudre jaune pâle.

25 Exemple 8 : N-(N'-méthyl-pipérazino)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique

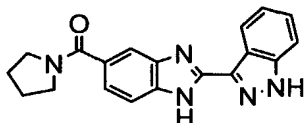




Le N-(N'-méthyl-pipérazino)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation du N-benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 1) :

A partir de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique et de 15,9 ml de N-méthyl-pipérazine, on obtient 16,1 mg de N-(N'-méthyl-pipérazino)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique sous forme d'une huile jaune.

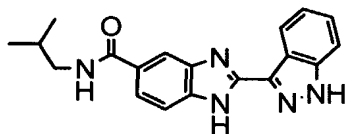
Exemple 9 : N-pyrrolidinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique



Le N-pyrrolidinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation du N-benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 1) :

A partir de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique et de 12 ml de pyrrolidine, on obtient 17,7 mg de N-pyrrolidinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique sous forme d'une poudre jaune pâle.

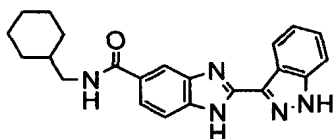
Exemple 10 : N-(isobutyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique



Le N-(isobutyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation du N-benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 1) :

A partir de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique et de 14,6 ml d'isobutylamine, on obtient 7,6 mg de N-(isobutyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique sous forme d'une poudre jaune pâle.

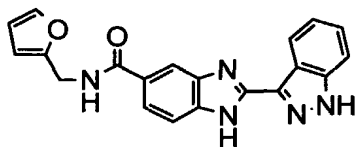
Exemple 11 : N-(cyclohexylméthyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique



Le N-(cyclohexylméthyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation du N benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 1) :

A partir de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique et de 18,7 ml de cyclohexylméthylamine, on obtient 16,1 mg de N-(cyclohexylméthyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique sous forme d'une poudre blanche.

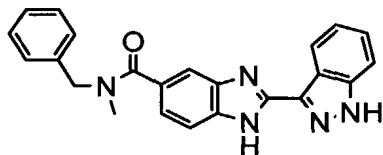
Exemple 12 : N-(2-furfuryl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique



Le N-(2-furfuryl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation du N-benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 1) :

A partir de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique et de 13,3 ml de 2-furfurylamine, on obtient 14,8 mg de N-(2-furfuryl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique sous forme d'une poudre blanche.

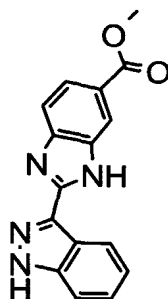
Exemple 13 : N-benzyl-N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique



Le N-benzyl-N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation du N-benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 1) :

A partir de 20 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique et de 18,6 ml de N-méthylbenzylamine, on obtient 7,3 mg de N-benzyl-N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique sous forme d'une poudre jaune pâle.

Exemple 14 : L'ester méthylique de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylique

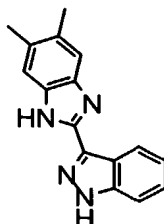


L'ester méthylique de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

Un mélange de 0,1 g de 1H-indazole-3-carboxaldéhyde et  
5 113,7 mg de l'ester méthylique de l'acide 3,4-diamino-  
benzoïque dans 10 ml de nitrobenzène est porté à une  
température voisine de 145°C pendant 3 heures et  
45 minutes. Après refroidissement jusqu'à une température  
voisine de 20°C, le mélange réactionnel est purifié sur  
10 SPE (5 g de phase SCX, conditionnement et lavage au  
méthanol, extraction par une solution de méthanol  
ammoniacal 2N). La solution ammoniacale recueillie lors  
du décrochage est ensuite concentrée sous pression  
réduite à une température voisine de 40°C. On recueille  
15 198,3 mg d'une laque orange qui est purifiée par LC/MS  
préparative. On obtient ainsi 42,7 mg de l'ester  
méthylique de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-  
benzoimidazole-5-carboxylique d'une poudre beige dont les  
caractéristiques sont les suivantes :

20 RMN 1H, DMSO d6, 400 MHz : 3.95 ppm (singulet, 3H) ; 7.40  
ppm (triplet, 1H) ; 7.55 ppm (triplet, 1H) ; 7.75 ppm  
(doublet, 1H) ; 7.77 ppm (doublet, 1H) ; 7.95 ppm  
(doublet, 1H) ; 8.57 ppm (doublet, 1H) ; 13.85 ppm  
(massif, 1H).

25 Exemple 15 : 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-  
benzoimidazole



Le 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation de l'ester méthylique de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 14) :

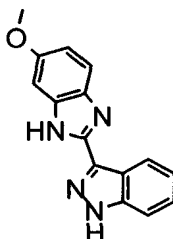
A partir de 200 mg de 1H-indazole-3-carboxaldéhyde et 177 mg de 4,5-diméthyl-1,2-phénylène diamine dans 10 ml de nitrobenzène, on obtient 15,9 mg de 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole sous forme d'une poudre grenat dont les caractéristiques sont les suivantes :

RMN 1H, DMSO d6, 400 MHz : 2.60 ppm (singulet, 6H) ; 7.42 ppm (triplet, 1H) ; 7.53 ppm (singulet, 2H) ; 7.58 ppm (triplet, 1H) ; 7.78 ppm (doublet, 1H) ; 8.52 ppm (doublet, 1H) ; 14.05 ppm (massif, 1H).

Le 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole peut être également préparé selon le mode opératoire suivant :

A une solution de 300 mg de 1H-indazole-3-carboxaldéhyde et 279 mg de 4,5-diméthyl-1,2-phénylène diamine dans 3 ml de diméthylformamide, est ajouté, à une température voisine de 20°C, 389 mg de métabisulfite de sodium. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 4 heures, puis après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, filtré sur papier. Le filtrat recueilli est concentré sous pression réduite. La laque marron obtenue (340 mg) est purifiée par LC/MS préparative. On obtient ainsi 138,8 mg de 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole sous forme d'une poudre beige.

Exemple 16 : 5-méthoxy-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole



Le 5-méthoxy-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole peut être préparé en suivant le mode opératoire de la  
5 préparation de l'ester méthylique de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 14) :

A partir de 200 mg de 1H-indazole-3-carboxaldéhyde et 274,4 mg de 4-méthoxy-1,2-phénylènediamine dichlorhydrate  
10 dans 10 ml de nitrobenzène, on obtient 45,6 mg 5-méthoxy-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole sous forme d'une poudre marron clair dont les caractéristiques sont les suivantes :

RMN 1H, DMSO d6, 400 MHz : 3.90 ppm (singulet, 3H) ; 7.00  
15 ppm (doublet, 1H) ; 7.18 ppm (doublet, 1H) ; 7.40 ppm (triplet, 1H) ; 7.55 ppm (triplet, 1H) ; 7.64 ppm (doublet, 1H) ; 7.73 ppm (doublet, 1H) ; 8.52 ppm (doublet, 1H) ; 13.91 ppm (massif, 1H).

Exemple 17 : acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylique



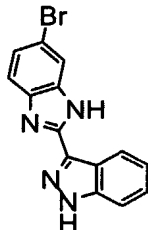
L'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylique peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation de l'ester méthylique de

l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylique (exemple 14) :

A partir de 237 mg de 1H-indazole-3-carboxaldéhyde et 305,5 mg du chlorhydrate de l'acide 2,3-diaminobenzoïque dans 10 ml de nitrobenzène, on obtient 20,5 mg de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylique 5-méthoxyamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

10 RMN 1H, DMSO d6, 400 MHz : 7.40 ppm (triplet, 1H) ; 7.42 ppm (triplet, 1H) ; 7.55 ppm (triplet, 1H) ; 7.72 ppm (doublet, 1H) ; 7.90 ppm (doublet, 1H) ; 8.02 ppm (doublet, 1H) ; 8.52 ppm (doublet, 1H) ; 13.68 ppm (massif, 1H).

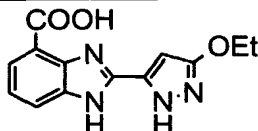
15 Exemple 18: 5-bromo 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole



Le 5-bromo 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation du 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole (exemple 15) :

A partir de 643 mg de 1H-indazole-3-carboxaldéhyde, 816 mg du 4-bromo-1,2-phénylènediamine, et 836,5 mg de métabisulfite de sodium, dans 15 ml de diméthylformamide, on obtient après purification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N) suivie d'une chromatographie sous pression sur silice, 939 mg de 5-bromo 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole sous forme d'une poudre brique.

Exemple 19 : acide 2-(5-éthoxy-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylique



L'acide 2-(5-éthoxy-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylique peut être obtenu à partir de l'acide 2-(2-benzyl-5-éthoxy-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylique par déprotection du groupement benzyl en présence d'hydrogène et d'un catalyseur tel que le palladium.

L'acide 2-(2-benzyl-5-éthoxy-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylique peut être préparé en suivant le mode opératoire de la préparation du 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole (exemple 15) :

A partir de 21,6 mg de 2-benzyl-5-éthoxy-2H-pyrazole-3-carboxaldéhyde, 17,7 mg du chlorhydrate de l'acide diamino-3,4-benzoïque dans 1 ml de nitrobenzène, on obtient, après purification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N), 50,9 mg de l'acide 2-(2-benzyl-5-éthoxy-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylique sous forme d'une laque jaune.

Le 2-benzyl-5-éthoxy-2H-pyrazole-3-carboxaldéhyde peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 45,7 mg de (2-benzyl-5-éthoxy-2H-pyrazol-3-yl)-méthanol dans 0,5 ml de dichlorométhane, sont ajoutés du tamis moléculaire 4Å, puis 43,1 mg de chlorochromate de pyridinium. Après 20 heures à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré sur Célite. L'insoluble formé est rincé avec de l'acétate d'éthyle puis du dichlorométhane. Le filtrat est lavé à l'eau. Après décantation, la phase aqueuse est



réextraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, puis concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 21,6 mg de 2-benzyl-5-éthoxy-2H-pyrazole-3-carboxaldéhyde  
5 sous forme d'une laque marron dont les caractéristiques sont les suivantes :

RMN <sup>1</sup>H, DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz : 1.35 ppm (triplet, 3H) ; 4.25 ppm (quadruplet, 2H) ; 5.30 ppm (singulet, 2H) ; 6.30 ppm (singulet, 1H) ; 7.25-7.40 ppm (multiplet, 5H) ; 9.72 ppm  
10 (singulet, 1H).

Le (2-benzyl-5-éthoxy-2H-pyrazol-3-yl)-méthanol peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 76 mg de l'ester méthylique de l'acide 2-benzyl-5-éthoxy-2H-pyrazole-3-carboxylique dans 0,75 ml  
15 de tétrahydrofurane, refroidie à une température voisine de 0°C par un bain de glace, sont ajoutés 11,1 mg d'hydrure de lithium et d'aluminium. Après 3 heures à une température voisine de 0°C, on ajoute 22,2 mg d'hydrure de lithium et d'aluminium, et on laisse revenir la  
20 température du milieu réactionnel à une température voisine de 20°C. Après 30 minutes à une température voisine de 20°C, on ajoute 10 ml d'eau glacée, puis le mélange réactionnel est filtré sur Célite. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec de  
25 l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 45,7 mg de (2-benzyl-5-éthoxy-2H-pyrazol-3-yl)-méthanol sous forme d'une laque brune dont les caractéristiques sont les suivantes :

30 RMN <sup>1</sup>H, DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz : 1.35 ppm (triplet, 3H) ; 4.15 ppm (quadruplet, 2H) ; 4.30 ppm (doublet, 2H) ; 5.00 ppm (triplet, 1H) ; 5.08 ppm (singulet, 2H) ; 5.70 ppm (singulet, 1H) ; 7.20-7.40 ppm (multiplet, 5H).

L'ester méthylique de l'acide 2-benzyl-5-éthoxy-2H-pyrazole-3-carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 100 mg de l'ester méthylique de l'acide  
5 2-benzyl-5-hydroxy-2H-pyrazole-3-carboxylique dans 1 ml  
d'acétone, sont ajoutés, à une température voisine de  
20°C, 5 mg d'iodure de sodium, 36 ml de bromoéthane et  
70 mg de carbonate de potassium. Le mélange réactionnel  
est porté au reflux pendant 9 heures, refroidi jusqu'à  
10 une température voisine de 20°C et filtré. Le filtrat est  
concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 76 mg  
de l'ester méthylique de l'acide 2-benzyl-5-éthoxy-2H-  
pyrazole-3-carboxylique sous forme d'un solide dont les  
caractéristiques sont les suivantes :

15 RMN 1H, DMSO d6, 400 MHz : 1.35 ppm (triplet, 3H) ; 3.50  
ppm (singulet, 3H) ; 4.22 ppm (quadruplet, 2H) ; 5.22 ppm  
(singulet, 2H) ; 6.28 ppm (singulet, 1H) ; 7.20-7.40 ppm  
(massif, 5H).

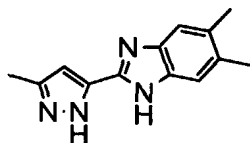
L'ester méthylique de l'acide 2-benzyl-5-hydroxy-2H-  
20 pyrazole-3-carboxylique peut être préparé de la manière  
suivante :

A une solution de 2,73 g de dichlorhydrate de  
benzylhydrazine dans 45 ml d'acide acétique glacial, on  
ajoute, à une température voisine de 20°C, 1,72 ml de  
25 diméthylacétylène dicarboxylate. Le mélange réactionnel  
est porté 3 heures au reflux, refroidi à une température  
voisine de 20°C, puis concentré sous pression réduite.  
Après filtration de l'insoluble formé, on recueille  
252 mg de l'ester méthylique de l'acide 2-benzyl-5-  
30 hydroxy-2H-pyrazole-3-carboxylique sous forme d'une  
poudre blanche dont les caractéristiques sont les  
suivantes :

RMN <sup>1</sup>H, DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz : 3.76 ppm (singulet, 3H) ; 5.19 ppm (singulet, 2H) ; 5.85 ppm (singulet, 1H) ; 7.25-7.45 ppm (massif, 5H) ; 11.69 ppm (massif, 1H).

Le filtrat peut être purifié par chromatographie flash  
5 sur 400g de silice 20-45 µm (dépôt dans un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 25/75 ; éluant acétate d'éthyle/cyclohexane 25/75 puis 40/60) pour donner un lot supplémentaire de l'ester méthylique de l'acide 2-benzyl-5-hydroxy-2H-pyrazole-3-carboxylique sous forme d'une  
10 poudre blanche.

Exemple 20 : 5,6-diméthyl-2-(5-méthyl-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole

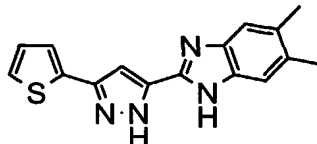


Le 5,6-diméthyl-2-(5-méthyl-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole peut être préparé en suivant le mode  
15 opératoire décrit pour la préparation du 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole (exemple 15) :

A partir de 53,3 mg de 5-méthyl-2H-pyrazol-3-carboxaldéhyde, 65,9 mg du 4,5-diméthyl-1,2-phénylènediamine, et 92 mg de métabisulfite de sodium,  
20 dans 0,5 ml d'éthanol et 1,5 ml de diméthylformamide, on obtient après purification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N) suivie d'une chromato sous pression sur silice, 20,8 mg de 5,6-diméthyl-2-(5-méthyl-2H-pyrazol-3-yl)-1H-  
25 benzoimidazole sous forme d'une poudre blanche.

Le 5-méthyl-2H-pyrazol-3-carboxaldéhyde peut être préparé à partir de l'ester éthylique de l'acide 5-méthyl-2H-pyrazol-3-carboxylique commercial en suivant le mode  
opératoire décrit pour la préparation du 1H-indazole-3-carboxaldéhyde à partir de l'ester méthylique de l'acide  
30 3-indazole-carboxylique.

Exemple 21 : 5,6-diméthyl-2-(5-thiophène-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole

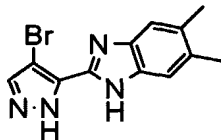


Le 5,6-diméthyl-2-(5-thiophène-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole peut être préparé en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole (exemple 15) :

A partir de 16,2 mg de 5-thiophène-2-yl-2H-pyrazol-3-carboxaldéhyde, 12,4 mg du 4,5-diméthyl-1,2-phénylènediamine, et 17,3 mg de métabisulfite de sodium, dans 0,2 ml d'éthanol et 0,6 ml de diméthylformamide, on obtient après purification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N) suivie d'une chromatographie sous pression sur silice et d'une purification par LC/MS, le 5,6-diméthyl-2-(5-thiophène-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole sous forme d'une poudre blanche.

Le 5-thiophène-2-yl-2H-pyrazol-3-carboxaldéhyde peut être préparé à partir de l'ester éthylique de l'acide 5-thiophène-2-yl-2H-pyrazol-3-carboxylique commercial en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 1H-indazole-3-carboxaldéhyde à partir de l'ester méthylique de l'acide 3-indazole-carboxylique.

Exemple 22 : 2-(4-bromo-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole

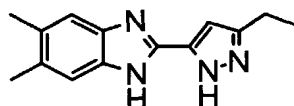


Le 2-(4-bromo-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole peut être préparé en suivant le mode

opératoire décrit pour la préparation du 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole (exemple 15) :

A partir de 100 mg de 4-bromo-2H-pyrazol-3-carboxaldéhyde commercial, 77,8 mg du 4,5-diméthyl-1,2-phénylènediamine, et 108,6 mg de métabisulfite de sodium, dans 1 ml d'éthanol et 2 ml de diméthylformamide, on obtient après purification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N) suivie d'une chromatographie sous pression sur silice, 143,2 mg de 2-(4-bromo-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole sous forme d'une meringue jaune.

Exemple 23 : 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole



Le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole peut être préparé en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole (exemple 15) :

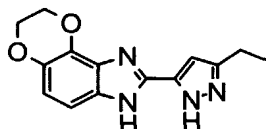
A partir de 100 mg de 5-éthyl-2H-pyrazol-3-carboxaldéhyde, 110 mg du 4,5-diméthyl-1,2-phénylènediamine, et 153 mg de métabisulfite de sodium, dans 1 ml d'éthanol et 3 ml de diméthylformamide, on obtient après purification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N) suivie d'une HPLC en phase inverse (phase C18 5 mm, dimension 100x25 mm, débit 20 ml/min, gradient d'élution acétonitrile/TFA 0.07%-eau/TFA 0.07% de 5-95 à 95-5 (v/v)), et désalification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N), 82 mg de 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

RMN 1H, DMSO d6, 300 MHz : 1,26 (t, J = 7 Hz : 3H) ; 2,31 (s : 6H) ; 2,70 (q large, J = 7 Hz : 2H) ; 6,60 (s large : 1H) ; 7,22 (mf : 1H) ; 7,36 (mf : 1H) ; 12,37 (mf : 1H) ; 12,92 (mf : 1H).

- 5 Le 5-éthyl-2H-pyrazol-3-carboxaldéhyde peut être préparé à partir de l'ester éthylique de l'acide 5-éthyl-2H-pyrazol-3-carboxylique en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 1H-indazole-3-carboxaldéhyde à partir de l'ester méthylique de l'acide  
10 3-indazole-carboxylique.

L'ester éthylique de l'acide 5-éthyl-2H-pyrazol-3-carboxylique peut être préparé selon le mode opératoire général de la référence suivante : Kunio Seki et col., Chem. Pharm. Bull., 32(4), 1568-1577 (1984).

- 15 Exemple 24 : 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4,5-éthylènedioxy-1H-benzoimidazole



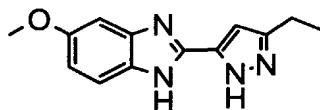
- Le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4,5-éthylènedioxy-1H-benzoimidazole peut être préparé en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole (exemple 15) :  
20

- A partir de 100 mg de 5-éthyl-2H-pyrazol-3-carboxaldéhyde, 134 mg du 3,4-éthylènedioxy-1,2-phénylènediamine, et 153 mg de métabisulfite de sodium, dans 1 ml d'éthanol et 3 ml de diméthylformamide, on  
25 obtient après purification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N) suivie d'une HPLC en phase inverse (phase C18 5 µm, dimension 100x25 mm, débit 20 ml/min, gradient d'élution acétonitrile/TFA 0.07%-eau/TFA 0.07% de 5-95 à 95-5  
30 (v/v)), et désalification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N), 60 mg

de 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4,5-éthylènedioxy-1H-benzoimidazole sous forme d'une laque brune dont les caractéristiques sont les suivantes :

RMN <sup>1</sup>H, DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz : 1,27 (t, J = 7 Hz : 3H) ; 2,70 (q large, J = 7 Hz : 2H) ; de 4,20 à 4,45 (mt : 4H) ; 6,61 (s large : 1H) ; 6,72 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 6,88 (d large, J = 8 Hz : 1H) ; 12,50 (mf : 1H) ; 12,94 (mf : 1H).

Exemple 25 : 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-méthoxy-1H-benzoimidazole



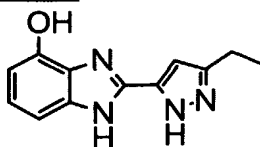
Le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-méthoxy-1H-benzoimidazole peut être préparé en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole (exemple 15) :

A partir de 100 mg de 5-éthyl-2H-pyrazol-3-carboxaldéhyde, 138 mg du 4-méthoxy-1,2-phénylènediamine, et 153 mg de métabisulfite de sodium, dans 1 ml d'éthanol et 3 ml de diméthylformamide, on obtient après purification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N) suivie d'une HPLC en phase inverse (phase C18 5 mm, dimension 100x25 mm, débit 20 ml/min, gradient d'élution acétonitrile/TFA 0.07%-eau/TFA 0.07% de 5-95 à 95-5 (v/v)), et désalification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N), 61 mg de 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-méthoxy-1H-benzoimidazole sous forme d'une laque brune dont les caractéristiques sont les suivantes :

RMN <sup>1</sup>H, DMSO d<sub>6</sub> avec ajout de quelques gouttes de CD<sub>3</sub>COOD, 300 MHz : 1,26 (t, J = 7 Hz : 3H) ; 2,70 (q, J = 7 Hz : 2H) ; 3,79 (s : 3H) ; 6,61 (s : 1H) ; 6,81 (dd,

J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,03 (s large : 1H) ; 7,42 (d, J = 8,5 Hz : 1H).

Exemple 26 : 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-1H-benzoimidazole



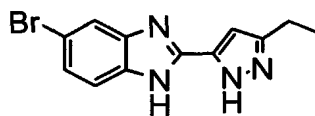
5 Le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-1H-benzoimidazole peut être préparé en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole (exemple 15) :

A partir de 100 mg de 5-éthyl-2H-pyrazol-3-carboxaldéhyde, 100 mg de 2,3-diaminophénol, et 153 mg de  
10 métabisulfite de sodium, dans 1 ml d'éthanol et 3 ml de diméthylformamide, on obtient après purification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N) suivie d'une HPLC en phase inverse (phase  
15 C18 5  $\mu$ m, dimension 100x25 mm, débit 20 ml/min, gradient d'élution acétonitrile/TFA 0.07%-eau/TFA 0.07% de 5-95 à 95-5 (v/v)), et désalification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N),  
16 mg de 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-1H-benzoimidazole sous forme d'une laque brune dont les  
20 caractéristiques sont les suivantes :

RMN  $^1\text{H}$ , DMSO  $d_6$  avec ajout de quelques gouttes de  $\text{CD}_3\text{COOD}$ , 300 MHz : 1,26 (t, J = 7 Hz : 3H) ; 2,70 (q, J = 7 Hz : 2H) ; 6,55 (t, J = 4,5 Hz : 1H) ; 6,66 (s : 1H) ;  
25 6,96 (d large, J = 4,5 Hz : 2H).

Exemple 27 : 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-bromo-1H-benzoimidazole





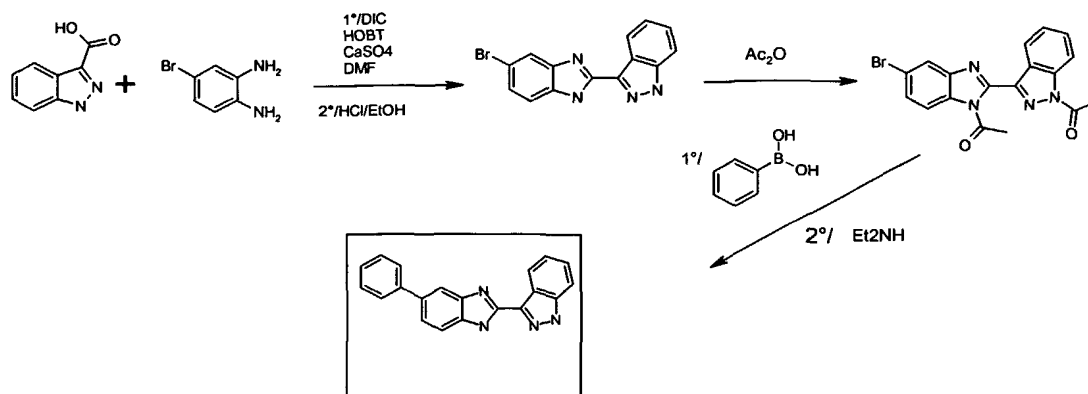
Le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-bromo-1H-benzimidazole peut être préparé en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzimidazole (exemple 15) :

- 5 A partir de 20 mg de 5-éthyl-2H-pyrazol-3-carboxaldéhyde, 30 mg de 4-bromo-1,2-phénylènediamine, et 30 mg de métabisulfite de sodium, dans 1 ml d'éthanol et 2 ml de diméthylformamide, on obtient après purification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol  
10 ammoniacal 2N) suivie d'une HPLC en phase inverse (phase C18 5 mm, dimension 100x25 mm, débit 20 ml/min, gradient d'élution acétonitrile/TFA 0.07%-eau/TFA 0.07% de 5-95 à 95-5 (v/v)), et désalification par SPE (phase SCX, lavage au méthanol, extraction par méthanol ammoniacal 2N),  
15 21 mg de 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-bromo-1H-benzimidazole sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

RMN <sup>1</sup>H, DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz : : 1,28 (t, J = 7 Hz : 3H) ;  
2,71 (q, J = 7 Hz : 2H) ; 6,67 (s : 1H) ; 7,30 (dd, J =  
20 8,5 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,49 (mt : 1H) ; 7,712 (s large : 1H) ; de 12,5 à 13,5 (mf étalé : 2H).

Les produits de formule (I) de la présente demande peuvent encore être préparés selon le procédé suivant :

97



Les produits des exemples 97 à 145 de la présente demande  
représentés dans le tableau ci-après de la figure 1  
peuvent être préparés selon les schémas indiqués  
5 ci-dessus et en particulier selon les modes opératoires  
indiqués ci-après.

Exemple 97 : 3-(6-Phényl-1H-benzoimidazol-2-yl)-2H-  
indazole

Etape 1 : Synthèse du 3-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-yl)-  
10 2H-indazole

A une solution de 4.6 g d'acide indazole-3-carboxylique,  
dans 50 mL de diméthylformamide sont ajoutés à  
température ambiante 4.25 g de 1-hydroxybenzotriazole et  
15 4,3 g de sulfate de calcium. Le mélange réactionnel est  
refroidi vers 0°C, puis 4.9 mL de N,N-  
diisopropylcarbodiimide sont ajoutés lentement. Après  
2 heures d'agitation à température ambiante, 5.9 g de  
4-bromo-o-phénylènediamine sont ajoutés. Au bout de 60  
20 heures d'agitation à température ambiante, le mélange  
réactionnel est concentré à sec sous pression réduite.  
L'huile brune obtenue est reprise dans 50 mL d'eau et  
extraite 3 fois par 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases  
organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de  
25 magnésium puis concentrées à sec sous pression réduite.  
On obtient ainsi 18 g d'une huile brune qui est reprise

dans 100 mL d'une solution d'acide chlorhydrique à 20% dans l'éthanol. Le mélange est porté au reflux pendant 4 heures puis concentré à sec, l'huile brune obtenue est reprise dans 20 mL d'eau, une solution d'ammoniaque aqueuse est coulée jusqu'à obtention d'un Ph du mélange 5 autour de 8-9. La phase aqueuse est alors extraite 3 fois par 30 mL d'acétate d'éthyle, les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 10 après purification par chromatographie sous pression sur silice (éluant eau / acétonitrile) 5 g de 3-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-yl)-2H-indazole

Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques à 1621 ; 1570 ; 1441 ; 1344 ; 1324 ; 1273 ; 1239 ; 1135 ; 1042 ; 914 ; 15 804 ; 774 et 746  $\text{cm}^{-1}$

Etape 2: Synthèse du 1-[2-(1-Acétyl-1H-indazol-3-yl)-5-phényl-benzoimidazol-1-yl]-éthanone

A une solution de 40 mL d'anhydride acétique et 40 mL de pyridine, on charge 5 g de 3-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-yl)-2H-indazole. Le mélange est porté au reflux pendant 4 20 heures puis concentré à sec après retour à la température ambiante. Le solide marron obtenu est repris dans 50 mL d'acétate d'éthyle et lavé par 50 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium jusqu'à obtention 25 d'un Ph de 7-8. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite. Le solide marron clair obtenu est trituré dans 20 mL d'acétate d'éthyle puis essoré sur verre fritté. On obtient ainsi 1.5 g du composé 1-[2-(1- 30 Acéthyl-1H-indazol-3-yl)-5-bromo-benzoimidazol-1-yl]-éthanone. Un deuxième lot est obtenu par chromatographie sous pression sur silice du filtrat obtenu précédemment (éluant cyclohexane / acétate d'éthyle ) soit 1,3 g du même composé

Caractéristiques du composé :

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm). Nous observons le mélange des deux isomères de position dans les proportions 50/50.

5 2,61 et 2,62 (2 s : 3H en totalité) ; 2,80 (s : 3H) ;  
7,62 (t large,  $J = 7,5$  Hz : 1H) ; 7,68 et 7,71 (2 dd,  $J =$   
9 et 2 Hz : 1H en totalité) ; 7,80 (ddd,  $J = 8,5 - 7,5$  et  
0,5 Hz : 1H) ; 7,91 et 8,01 (2 d,  $J = 9$  Hz : 1H) ; 8,18  
et 8,20 (2 d,  $J = 2$  Hz : 1H en totalité) ; 8,27 et 8,30  
10 (2 d,  $J = 7,5$  Hz : 1H en totalité) ; 8,46 (d,  
 $J = 8,5$  Hz : 1H)

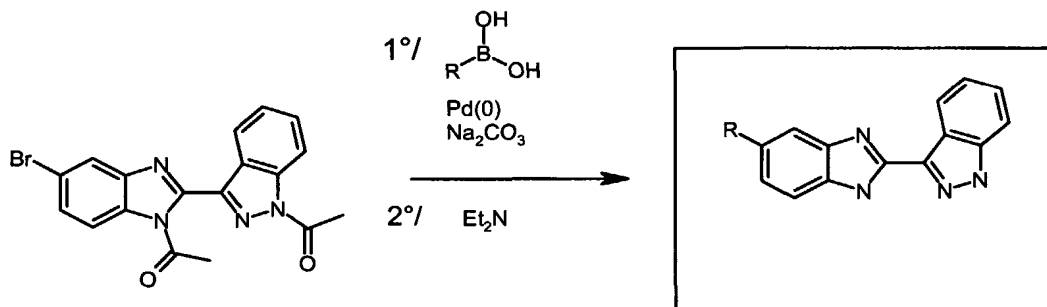
spectre IR (KBr) bandes caractéristiques à 1727; 1610;  
1450; 1405; 1374; 1326; 1290; 1198; 1176; 964 et 760  $\text{cm}^{-1}$

15 Etape 3 : Synthèse du 3-(6-Phényl-1H-benzoimidazol-2-yl)-  
2H-indazole

A une solution de 50 mg de 1-[2-(1-Acéthyl-1H-indazol-3-yl)-5-phényl-benzoimidazol-1-yl]-éthanone dans 800  $\mu\text{l}$  de tétrahydrofurane anhydre, sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 40 mg de carbonate de sodium, 7 mg de dihydrogène  
20 dichlorobis (di-tert-butylphosphonito- $\kappa\text{P}$ ) palladate (2-)  
( $\text{POPd}$  [0] ) et 46 mg d'acide phényl boronique. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 3 heures puis refroidi à température ambiante. Le mélange est alors dilué par 3 mL d'acétate d'éthyle puis lavé par 2 fois  
25 2 mL d'eau. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium puis concentrée à sec sous pression réduite. On obtient alors 48 mg d'un solide brun que l'on met en solution dans 500  $\mu\text{L}$  de tétrahydrofurane, auxquels sont ajoutés 500  $\mu\text{L}$  de diéthylamine. Le mélange réactionnel  
30 est chauffé à 60°C pendant 4 heures puis laissé revenir à température ambiante. Le mélange est alors concentré à sec puis le solide brun obtenu est purifié par LC/MS pour obtenir 12.5 mg de 3-(6-Phényl-1H-benzoimidazol-2-yl)-2H-

indazole (6) ; temps de rétention analytique 3.10, MS 311  
[M+H]<sup>+</sup>.

Les produits de formule (I) de la présente demande et en  
particulier les produits des exemples 98 à 145 peuvent  
5 encore être préparés selon le procédé suivant :

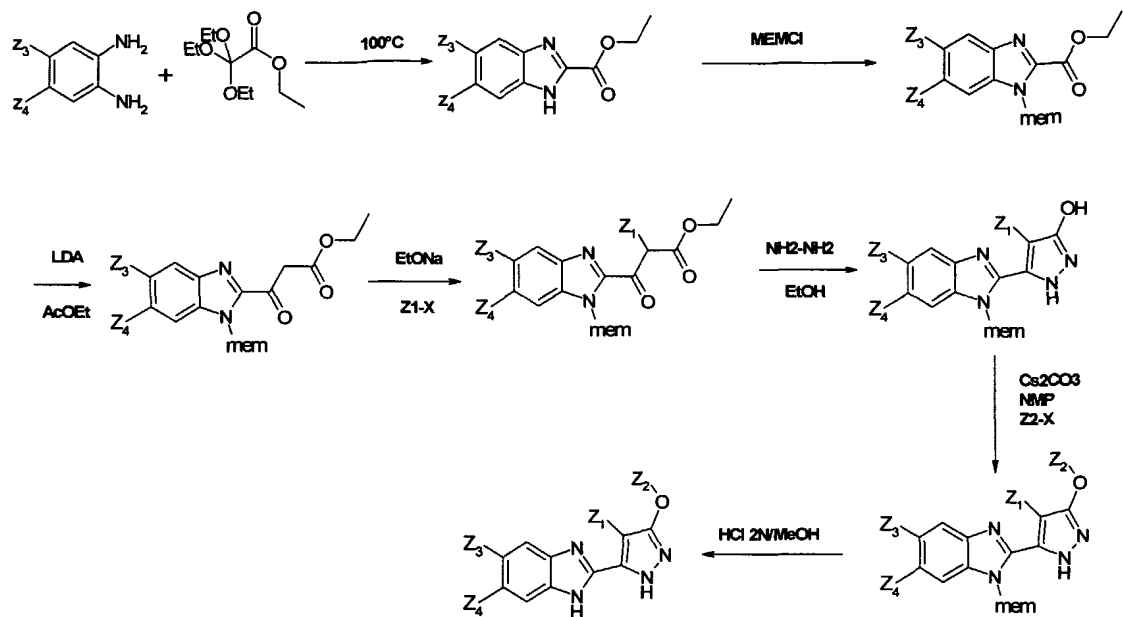


La synthèse des produits des exemples 98 à 145 peut être  
réalisée de façon similaire à la synthèse du 3-(6-Phényl-  
1H-benzoimidazol-2-yl)-2H-indazole (exemple 97) mais en  
10 remplaçant l'acide phényl boronique, par des acides  
boroniques de formule  $\text{RB}(\text{OH})_2$ .

Les produits de formule (I) de la présente demande qui  
constituent les exemples 28 à 96 et 146 à 180 de la  
présente demande sont représentés dans le tableau ci-  
15 dessous en figure 1 : ces produits peuvent être préparés  
notamment selon les schémas indiqués ci-dessus et en  
particulier, comme indiqué ci-dessus pour le produit de  
l'exemple 1.

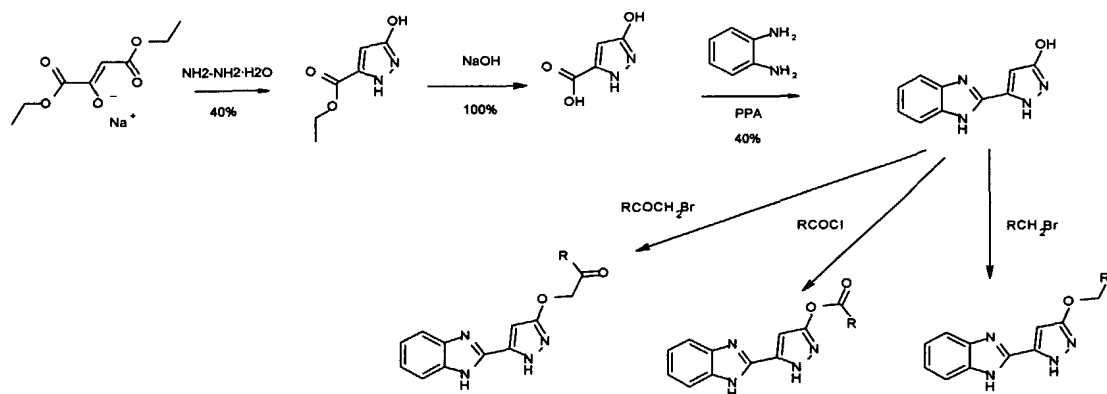
Les produits de formule (I) de la présente demande  
20 peuvent encore être préparés selon le procédé suivant :

101



Dans le schéma ci-dessus, les valeurs de Z3 et Z4 sont choisies parmi les valeurs de R2 et R3 telles que définies ci-dessus et les valeurs de Z1 et -OZ2 sont choisies parmi les valeurs de X1, X2 ou X3 avec R1 représente un radical pyrazole.

Lorsque Z1, Z3 et Z4 représentent un atome d'hydrogène, on peut notamment préparer des produits de formule (I) de la présente demande selon le schéma de synthèse suivant :



10

Les produits de formule (I) de la présente demande qui constituent les exemples 181 à 228 de la présente demande

sont représentés dans le tableau ci-après: ces produits peuvent être préparés comme indiqué dans les schémas ci-dessus et en particulier le produit de l'exemple 181 peut être préparé comme indiqué ci-dessous. Les produits des  
5 exemples 182 à 228 peuvent être préparés comme le produit de l'exemple 181.

Exemple 181 : 2-[5-(benzyloxy)-2H-pyrazol-3-yl]-1H-benzimidazole

Etape 1 : la cyclisation est réalisée comme décrit dans  
10 les articles : Chem. Pharm. Bull., 31(4), 1228-1234 (1983); J. Org. Chem., 47(2), 214-221 (1982).

Etape 2: à l'ester brut de 1.015 g obtenu à l'étape 1 dans 50 ml de MeOH, on ajoute 5.5 ml de NaOH 6N et le mélange est chauffé au reflux pendant 2 heures. Après  
15 évaporation du méthanol, le milieu est refroidi et concentré. HCl est ajouté jusqu'à obtenir pH = 2. Après évaporation jusqu'à sec, le solide est repris trois fois avec 30 ml of MeOH/AcOEt 1/1 et le filtrat est évaporé jusqu'à donner 0.875 g d'un solide marron clair après  
20 dessiccation.

LC/MS: [gradient acétonitrile/eau 0.1% HCOOH; Xterra RP18 2.1 x 50 mm] temps de rétention 0.53 min MH+ = 129  
95% pure

Etape 3: à 3.5 g of PPA (polyphosphoric acid) sont  
25 ajoutés 0.701 g de 1,2-phenylenediamine et 0.87 g de l'acide obtenu ci-dessus à l'étape 2. Le mélange est chauffé jusqu'à 150°C pendant 1.5 heures. Après refroidissement, conc NH4OH est ajouté jusqu'à pH = 3. Le précipité vert est filtré, lavé avec de l'eau puis avec  
30 de l'acétone. Après une nuit de séchage sous vide à 50°C, on obtient 2.1 g de solide contenant environ 50% de sels minéraux.

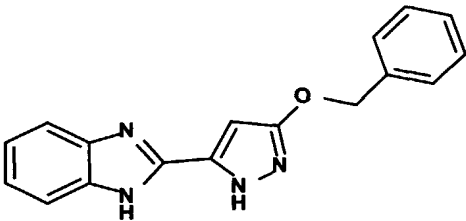
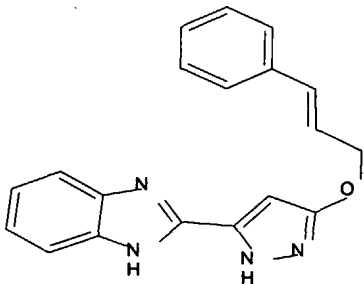
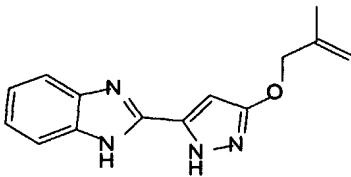
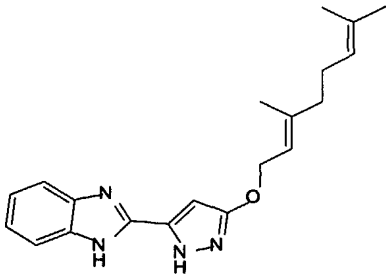
MS: EI M+ = 200

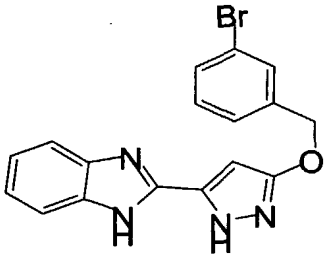
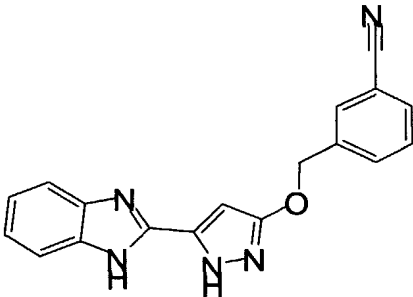
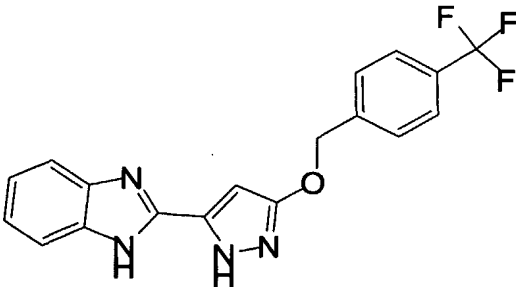
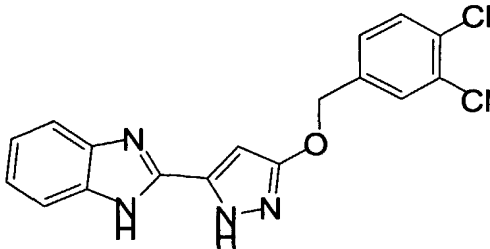
Etape 4: à 80 mg du produit obtenu à l'étape 3 ci-dessus dans 4 ml de NMP, on ajoute 137 mg de carbonate de caesium et 72 mg de bromure de benzyl. Après 2 heures, le mélange est hydrolysé avec  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  saturé et extrait avec AcOEt. Après évaporation, le mélange est soumis à une

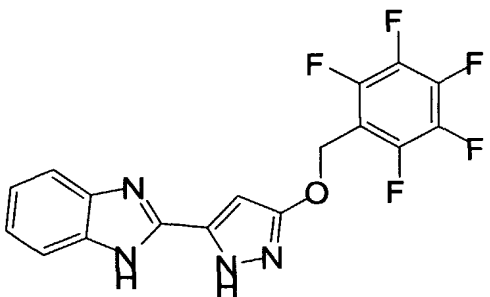
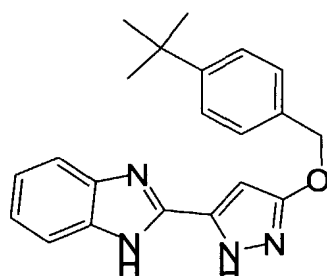
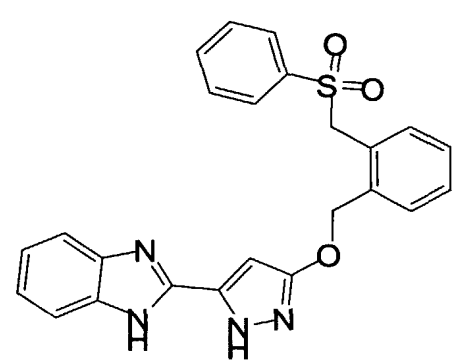
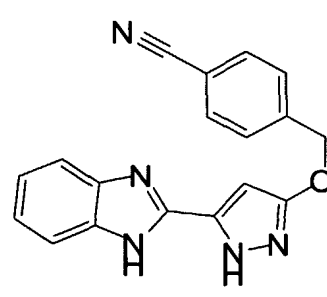
préparation LC/MS pour donner 8 mg de produit pur.  
LC/MS: [gradient acétonitrile/eau 0.1%  $\text{HCOOH}$ ; Xterra RP18 2.1 x 50 mm] temps de rétention 3.17 min  $\text{MH}^+ = 291$  97% pure

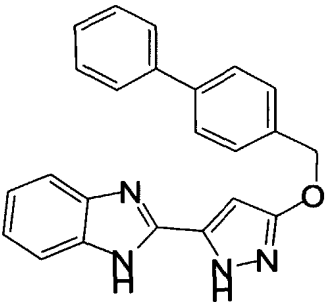
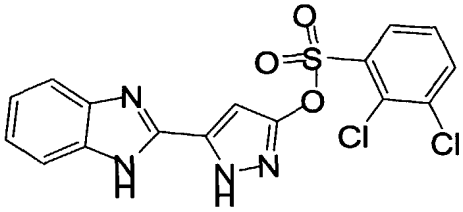
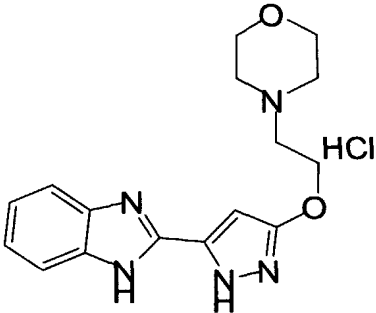
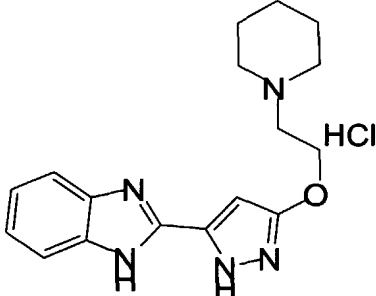
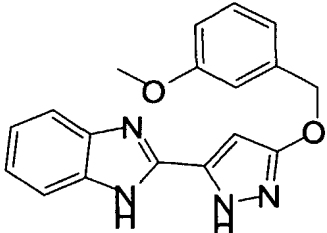
En procédant de la même manière qu'à l'exemple 181, l'étape 4 est réalisée avec 15 bromures de benzyl ou allyl, 15 produits  $\alpha$ -bromocarbonyl et 15 chlorures d'acides dans DMF ou dans NMP : on obtient ainsi les produits correspondants attendus du tableau suivant qui représente les exemples 181 à 228 de la présente demande.

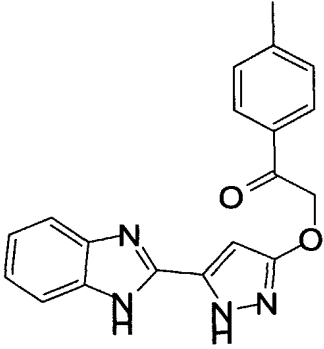
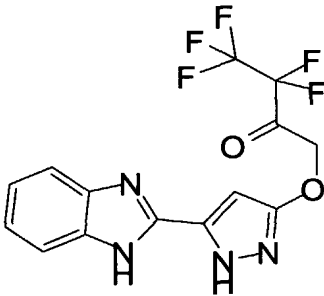
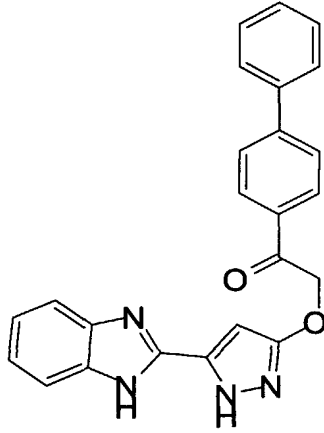
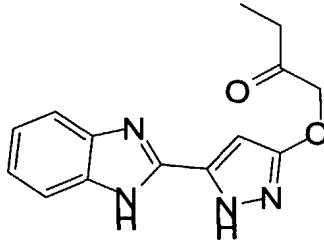


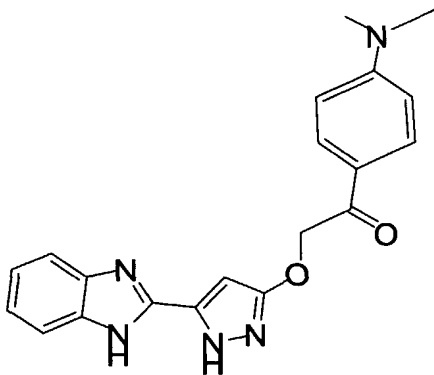
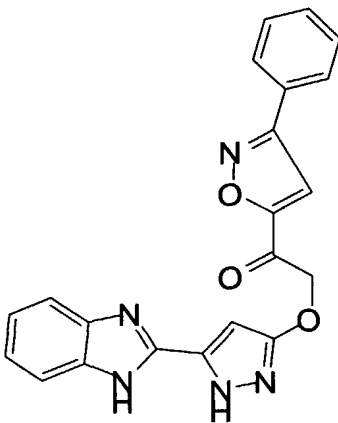
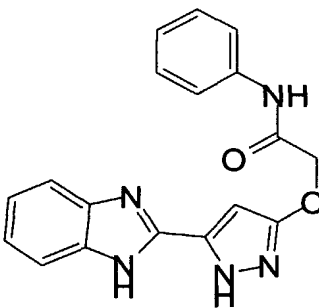
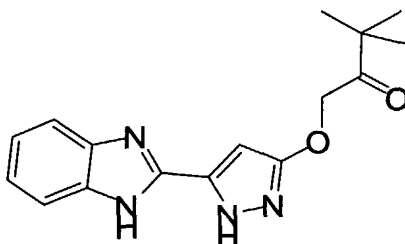
CHEMISTRY		
	<b>181</b>	2-[5-(benzyloxy)-2H-pyrazol-3-yl]-1H-benzimidazole
 <p>Cinnamyl bromide</p>	<b>182</b>	2-[5-(3-Phenyl-allyloxy)-2H-pyrazol-3-yl]-1H-benzimidazole
 <p>Bromo-2-methylpropene</p>	<b>183</b>	2-[5-(2-Methyl-allyloxy)-2H-pyrazol-3-yl]-1H-benzimidazole
 <p>Geranyl bromide</p>	<b>184</b>	2-[5-(3,7-Dimethyl-octa-2,6-dienyloxy)-2H-pyrazol-3-yl]-1H-benzimidazole

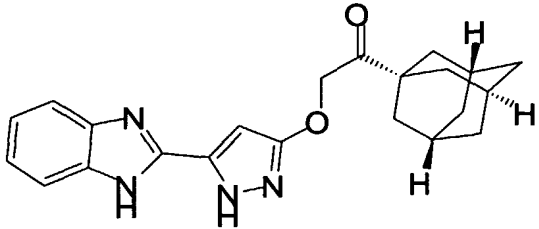
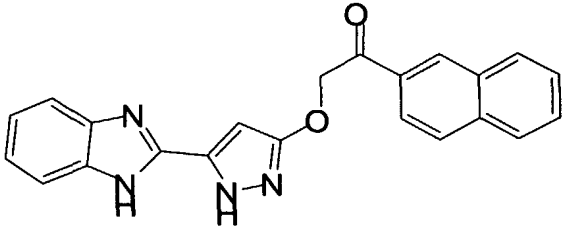
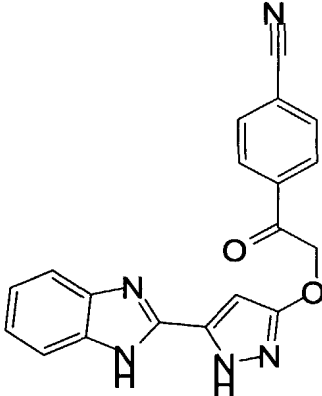
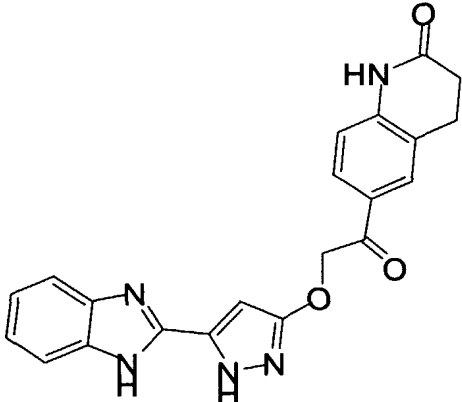
 <p>Bromobenzyl bromide (1)</p>	<b>185</b>	2-[5-(3-Bromo-benzyloxy)-2H-pyrazol-3-yl]-1H-benzimidazole
 <p>(Bromomethyl) benzonitrile</p>	<b>186</b>	3-[5-(1H-Benzimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxymethyl]-benzonitrile
 <p>(Trifluoromethyl)benzyl bromide</p>	<b>187</b>	2-[5-(4-Trifluoromethyl-benzyloxy)-2H-pyrazol-3-yl]-1H-benzimidazole
	<b>188</b>	2-[5-(3,4-Dichloro-benzyloxy)-2H-pyrazol-3-yl]-1H-benzimidazole

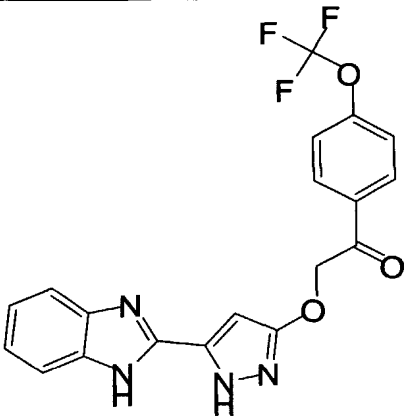
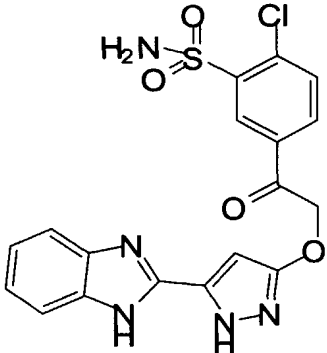
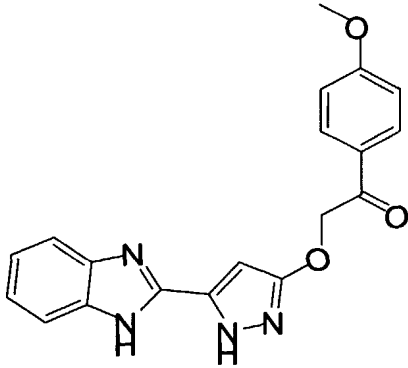
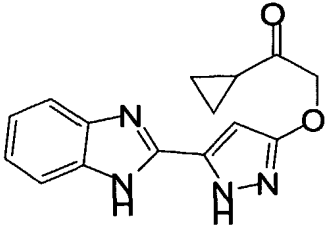
 Pentafluorobenzyl bromide	<b>189</b>	2-(5-Pentafluoro-phenylmethoxy)-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
 (Tert-butyl)benzyl bromide	<b>190</b>	2-[5-(4-tert-Butyl-benzyloxy)-2H-pyrazol-3-yl]-1H-benzoimidazole
 Bromomethyl-2-[(phenylsulfonyl)methyl]benzene	<b>191</b>	2-[5-(2-Benzenesulfonyl methylbenzyloxy)-2H-pyrazol-3-yl]-1H-benzoimidazole
	<b>192</b>	4-[5-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxymethyl]-benzonitrile

	<b>193</b>	2-[5-(Biphenyl-4-ylmethoxy)-2H-pyrazol-3-yl]-1H-benzimidazole
	<b>194</b>	2,3-Dichlorobenzenesulfonic acid 5-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl ester
	<b>195</b>	2-[5-(2-Morpholin-4-ylethoxy)-2H-pyrazol-3-yl]-1H-benzimidazole
	<b>196</b>	2-[5-(2-Piperidin-1-ylethoxy)-2H-pyrazol-3-yl]-1H-benzimidazole
	<b>197</b>	2-[5-(3-Methoxybenzyloxy)-2H-pyrazol-3-yl]-1H-benzimidazole

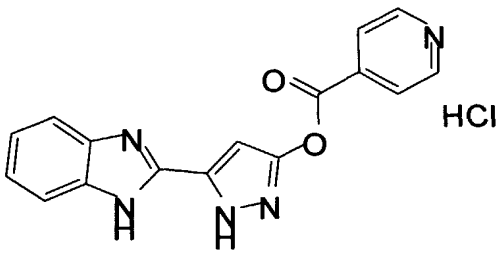
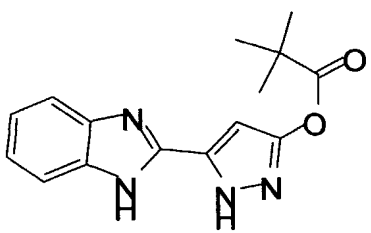
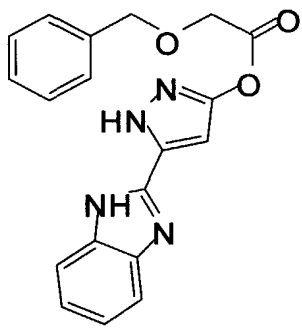
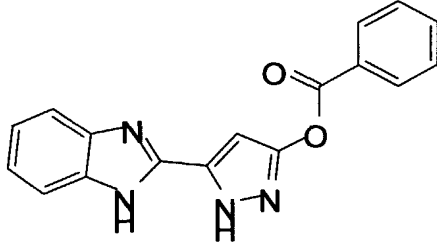
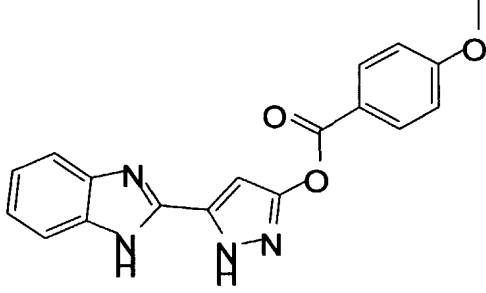
	<b>198</b>	2-[5-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-1-p-tolyl-ethanone
	<b>199</b>	1-[5-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-one
	<b>200</b>	2-[5-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-1-biphenyl-4-yl-ethanone
	<b>201</b>	1-[5-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]butan-2-one

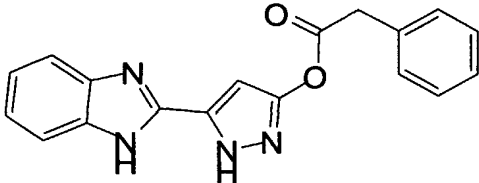
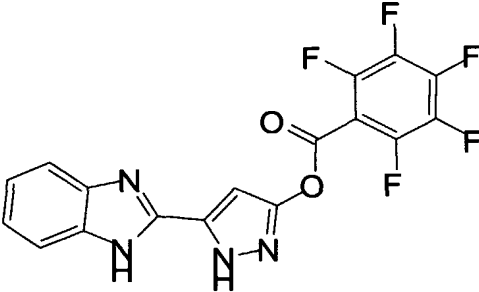
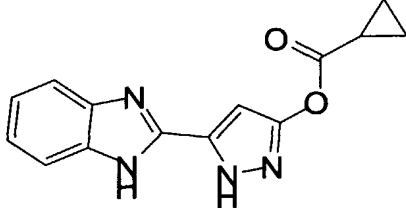
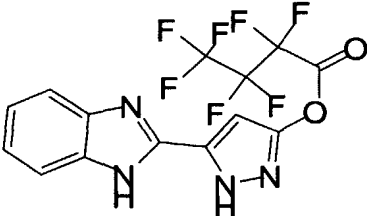
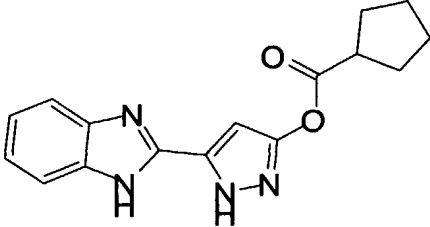
	<b>202</b>	2-[5-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-1-(4-dimethylamino-phenyl)-ethanone
	<b>203</b>	2-[5-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-1-(3-phenyl-isoxazol-5-yl)-ethanone
	<b>204</b>	2-[5-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-N-phenyl-acetamide
	<b>205</b>	1-[5-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-3,3-dimethyl-butan-2-one

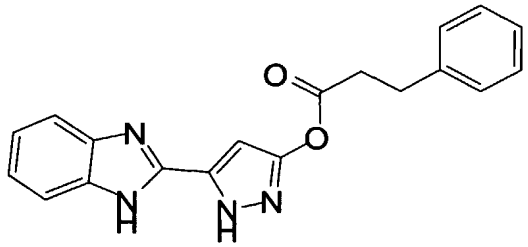
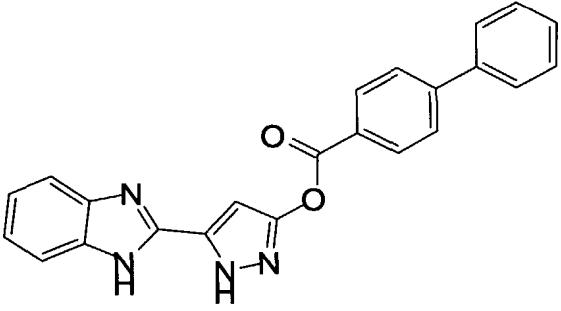
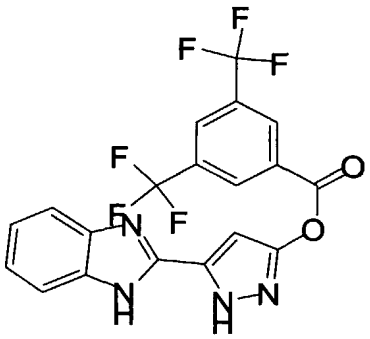
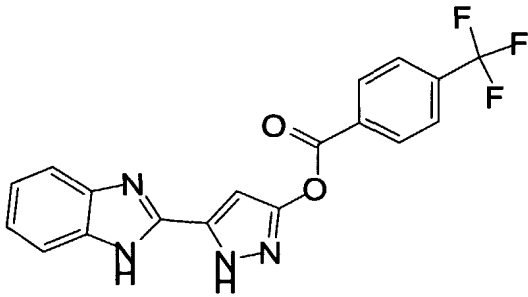
	206	1-Adamantan-1-yl-2-[5-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-ethanone
	207	2-[5-(1H-Benzimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-1-naphthalen-2-yl-ethanone
 <p>Cyanophenacyl bromide</p>	208	4-{2-[5-(1H-Benzimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]acetyl}-benzonitrile
	209	6-{2-[5-(1H-Benzimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-acetyl}-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

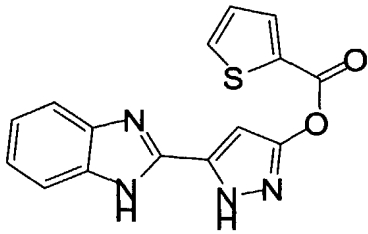
 <p>(Trifluoromethoxy)phenacyl bromide</p>	210	2-[5-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-1-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethanone
	211	5-{2-[5-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-acetyl}-2-chlorobenzenesulfonamide
 <p>Bromo-4'-methoxyacetophenone</p>	212	2-[5-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-1-(4-methoxy-phenyl)-ethanone
	213	2-[5-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-1-cyclopropyl-ethanone



 <p>Isonicotinic chloride hydrochloride(1)</p>	<b>214</b>	Isonicotinic acid 5-(1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl ester
 <p>Pivaloyl chloride</p>	<b>215</b>	2,2-Dimethyl-propionic acid 5-(1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl ester
 <p>Benzyloxyacetyl chloride</p>	<b>216</b>	Benzyloxy-acetic acid 5-(1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl ester
 <p>Benzoyl chloride</p>	<b>217</b>	Benzoic acid 5-(1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl ester
 <p>P-Anisoyl chloride</p>	<b>218</b>	4-Methoxy-benzoic acid 5-(1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl ester

	<b>219</b>	Phenyl-acetic acid 5-(1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl ester
 Pentafluorobenzoyl chloride	<b>220</b>	2,3,4,5,6-Pentafluorobenzoic acid 5-(1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl ester
 Cyclopropanecarbonyl chloride	<b>221</b>	Cyclopropanecarboxylic acid 5-(1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl ester
 Heptafluorobutyryl chloride	<b>222</b>	2,2,3,3,4,4,4-Heptafluorobutyric acid 5-(1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl ester
 Cyclopentanecarbonyl chloride	<b>223</b>	Cyclopentanecarboxylic acid 5-(1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl ester

	<b>224</b>	3-Phenyl-propionic acid 5-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl ester
Hydrocinnamoyl chloride		
	<b>225</b>	Biphenyl-4-carboxylic acid 5-(1H- benzimidazol-2-yl)-1H- pyrazol-3-yl ester
Biphenylcarbonyl chloride		
	<b>226</b>	3,5-Bis-trifluoromethyl- benzoic acid 5-(1H- benzimidazol-2-yl)-1H- pyrazol-3-yl ester
Bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride		
	<b>227</b>	4-Trifluoromethyl- benzoic acid 5-(1H- benzimidazol-2-yl)-1H- pyrazol-3-yl ester
Trifluoromethyl)benzoyl chloride		

 <p>Thiophene-2-carboxylic acid 5-(1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl ester</p>	<b>228</b>	<p>Thiophene-2-carboxylic acid 5-(1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl ester</p>
--	------------	--

#### Exemple 229 : Composition pharmaceutique

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

	Produit de l'exemple 1 .....	0,2 g
5	Excipient pour un comprimé terminé à ..... (détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).	1 g

L'exemple 1 est pris à titre d'exemple de préparation pharmaceutique, cette préparation pouvant être réalisée si désiré avec d'autres produits en exemples dans la présente demande.

#### Partie biologique

Test in vitro

Evaluation de l'effet inhibiteur des composés sur KDR :

15 I) activité biochimique :

L'effet inhibiteur des composés est déterminé dans un test de phosphorylation de substrat par l'enzyme KDR in vitro par la technique du flasplate (plaque 96 puits, NEN).

20 Le domaine cytoplasmique de l'enzyme KDR humaine est clonée sous forme de fusion GST dans le vecteur d'expression baculovirus pFastBac. La protéine est exprimée dans les cellules SF21 et purifiée à environ 60% d'homogénéité.

L'activité kinase de KDR est mesurée dans 20 mM MOPS, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM MnCl<sub>2</sub>, 1mM DTT, 2.5 mM EGTA, 10 mM β-glycérophosphate, pH 7.2 en présence de 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 μM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 1 mM NaF. 10 μl du composé sont ajoutés à 5 70 μl de tampon kinase contenant 100 ng d'enzyme KDR à 4°C. La réaction est lancée en ajoutant 20 μl de solution contenant 2 μg de substrat (fragment SH2-SH3 de la PLCγ exprimée sous forme de protéine de fusion GST), 2 μCi γ<sup>33</sup>P[ATP] et 2 μM ATP froid. Après 1 heure d'incubation à 10 37°C, la réaction est stoppée en ajoutant 1 volume (100 μl) de 200 mM EDTA. Le tampon d'incubation est retiré, et les puits sont lavés trois fois avec 300 μl de PBS. La radioactivité est mesurée dans chaque puit en utilisant un instrument Top Count NXT (Packard).

15 Le bruit de fond est déterminé par la mesure de la radioactivité dans des puits en quadruplate contenant l'ATP radioactif et le substrat seul.

Un contrôle d'activité est mesuré dans des puits en quadruplate contenant tous les réactifs (γ<sup>33</sup>P-[ATP], KDR et le substrat PLCγ) et en l'absence de composé.

20 L'inhibition de l'activité KDR avec le composé de l'invention est exprimé en pourcentage d'inhibition de l'activité contrôle déterminée en l'absence de composé.

Le composé SU5614 (Calbiochem) (1 μM) est inclus dans 25 chaque plaque comme contrôle d'inhibition.

Les IC<sub>50</sub> des composés sont calculées après traçage des courbes de dose-réponse. La IC<sub>50</sub> correspond à la concentration du composé qui induit 50% d'inhibition de l'activité kinase.

## 30 II) Activité cellulaire sur cellule endothéliale

### 1) Inhibition de la prolifération VEGF-dépendante des HDMEC

L'activité anti-KDR des molécules est évaluée par incorporation de [14C]-thymidine dans les HDMEC (Human

Dermal Microvascular Endothelial Cell) en réponse au VEGF.

HDMEC (Promocell, passage 5 à 7) sontensemencées dans 100 µl à 5000 cellules par puits dans des plaques 96 puits Cytostar (Amersham) précotées avec du facteur d'attachement (AF, Cascad Biologics) à 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, au jour 1. Au jour 2, le milieu complet (milieu basal supplémenté avec 5% FCS et un mélange de facteurs de croissance) est remplacé par du milieu minimum (milieu basal supplémenté avec 5% de FCS) et les cellules sont incubées pendant 24 heures. Au jour 3, le milieu est remplacé par 200 µl de milieu neuf supplémenté ou non avec 100 ng/ml VEGF (R&D System) et contenant ou non le composé de l'invention et 0.1 µCi [14C]-thymidine. Les cellules sont incubées à 37°C sous 5% CO<sub>2</sub> pendant 4 jours. L'incorporation de [14C]-thymidine est ensuite quantifiée en comptant la radioactivité. Les essais sont réalisés dans 3 puits. La concentration finale de DMSO dans l'essai est de 0.1%. Le % d'inhibition est calculé ainsi : 
$$\frac{[\text{cpm}(+\text{VEGF}) - \text{cpm}(+\text{VEGF} + \text{cpd})]}{[\text{cpm}(+\text{VEGF}) - \text{cpm}(\text{BM}5\%\text{FCS})]} \times 100.$$

2) Inhibition de la production du TF (Tissue factor) par les cellules endothéliales en réponse au VEGF

Les cellules endothéliales sontensemencées à 20000 cellules par puit dans une plaque 96 puits précoatée avec du facteur d'attachement. Après 8 heures de culture, le milieu est changé et les cellules sont préincubées avec les composés (0.1% DMSO final) dans du milieu basal pendant 16 heures. La synthèse du TF (Tissue factor) est induite par addition du VEGF (100 ng/ml final). Après 6 heures d'incubation, les cellules sont rincées et lysées. Le tissue factor est ensuite détecté à l'aide du test ELISA Imubind.

### 3) Effet des molécules sur la croissance VEGF-indépendante des HDMEC

Les HDMEC (5000 cellules par puit) sontensemées dans du milieu complet dans des plaques 96 puits Cytostar (Amersham) précoatées avec du facteur d'attachement (AF, Cascad Biologics) à 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, au jour 1. Le milieu complet est ensuite enlevé et les cellules sont incubées dans 200 µl de milieu complet contenant les molécules de l'invention et la [14C]-thymidine (0.1 µCi). L'incorporation de la [14C]-thymidine est mesurée en utilisant un compteur Wallac après 3 jours d'incubation. Le % d'inhibition est calculé ainsi : 
$$\frac{[\text{cpm}(\text{CM}) - \text{cpm}(\text{CM} + \text{cpd})]}{\text{cpm}(\text{CM})} \times 100.$$

Le tableau ci-après donne les résultats obtenus par les tests ci-dessus pour des produits indiqués en exemples dans la présente demande.

Exemple N°	IC <sub>50</sub> (µM) sur inhibition de la phosphorylation de PLC <sub>γ</sub> par KDR	% d'inhibition de la phosphorylation de PLC <sub>γ</sub> par KDR (produit testé à une concentration de 10µM)
14	1,2	
15	0,8	
16	2	
20	3,4	
21	-	35
1	0,47	
2	0,45	
3	-	91,8
4	0,45	
5	-	91,9

6	0,33	
7	0,72	
8	0,67	
9	0,35	
10	0,34	
11	0,26	
12	0,16	
13	0,61	
18	-	91,2
23	2	

Le tableau ci-après donne les résultats pharmacologiques obtenus par les tests ci-dessus pour des produits indiqués en exemples dans la présente demande, les degrés d'activités des produits étant indiqués par des signes +  
5 d'activités des produits étant indiqués par des signes + selon les fourchettes d'activité indiquées sur le tableau soit :

- + pour une activité supérieure à 3 micromolaire
- ++ pour une activité comprise entre 0,3 et 3 micromolaire
- 10 +++ pour une activité inférieure à 3 micromolaire

Exemple N°	Formule Brut	Poids moléculaire	Activité + : IC <sub>50</sub> > 3μM ++ : 0.3 μM < IC <sub>50</sub> < 3μM +++ : IC <sub>50</sub> < 0.3 μM
28	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	446,49	+++
29	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	363,42	++
30	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>5</sub> O	446,31	+++
31	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	445,50	+++
32	C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O	417,47	++
33	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O	435,41	++
34	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> OS	373,44	++



35	C24H22N6O	410,48	++
36	C26H30N6O3	474,56	++
37	C22H16N6O3	412,41	+++
38	C21H16N6O	368,40	++
39	C22H16BrN5O	446,31	++
40	C23H19N5O2	397,44	++
41	C23H17N5O3	411,42	++
42	C24H17N5OS	423,50	++
43	C21H19N7O	385,43	++
44	C23H16F3N5O2	451,41	++
45	C23H19N5O	381,44	+++
46	C21H17N5OS	387,46	++
47	C23H16F3N5O	435,41	++
48	C28H21N5O2	459,51	++
49	C23H16F3N5O2	451,41	++
50	C21H23N5O2	377,45	++
51	C20H17N7O	371,40	++
52	C25H23N5O	409,49	++
53	C22H19N5O2	385,43	++
54	C24H17N5OS	423,50	++
55	C26H24N6O3	468,52	++
56	C21H15CIN6O	402,84	+++
57	C24H17N5OS2	455,56	++
58	C24H19N5O2	409,45	+++
59	C23H16N6O	392,42	++
60	C24H16CIN5OS	457,94	+

61	C23H16F3N5O	435,41	+
62	C23H19N5OS	413,50	+++
63	C24H17N5OS	423,50	+++
64	C21H21N5O2	375,43	++
65	C24H19N5O3	425,45	++
66	C20H15N5O2	357,37	++
67	C22H16N6O3	412,41	++
68	C20H15N5OS	373,44	++
69	C24H21N5O	395,47	++
70	C24H19N7O	421,46	++
71	C23H19N5O	381,44	+++
72	C22H16CIN5O	401,86	+++
73	C22H18N6O3S	446,49	++
74	C20H21N5O2	363,42	+
75	C22H16BrN5O	446,31	+
76	C26H19N5O	417,47	+
77	C20H15N5OS	373,44	+
78	C24H22N6O	410,48	+
79	C22H16N6O3	412,41	+
80	C21H16N6O	368,40	++
81	C22H16BrN5O	446,31	+
82	C23H19N5O2	397,44	++
83	C24H17N5OS	423,50	+
84	C28H21N5O2	459,51	+
85	C23H16F3N5O2	451,41	+
86	C21H15CIN6O	402,84	+

87	C24H19N5O2	409,45	+
88	C23H16F3N5O	435,41	+
89	C23H19N5OS	413,50	+++
90	C20H15N5O2	357,37	++
91	C22H16N6O3	412,41	++
92	C24H21N5O	395,47	++
93	C22H16CIN5O	401,86	+
94	C21H15N5O	353,38	++
95	C22H17N5O	367,41	+
96	C23H19N5O	381,44	+
97	C20H14N4	310,36	+
98	C20H12Cl2N4	379,25	+
99	C24H16N4	360,42	+
100	C20H13FN4	328,35	++
101	C20H13CIN4	344,80	+
102	C21H16N4O	340,39	++
103	C20H12CIFN4	362,79	++
104	C20H12Cl2N4	379,25	+
105	C26H16N4S2	448,57	+
106	C26H18N4	386,46	+
107	C21H16N4	324,39	+
108	C21H16N4	324,39	++
109	C21H16N4	324,39	++
110	C18H12N4S	316,39	++
111	C21H13F3N4	378,36	+
112	C21H13F3N4	378,36	+

113	C20H13CIN4	344,80	++
114	C21H16N4O	340,39	++
115	C22H18N4	338,41	++
116	C22H18N4	338,41	+
117	C21H14N4O2	354,37	++
118	C24H22N4	366,47	+
119	C20H20N4	316,41	++
120	C22H18N4O2	370,41	++
121	C20H14N4O	326,36	++
122	C20H14N4O	326,36	++
123	C20H12Cl2N4	379,25	+
124	C21H13F3N4O	394,36	+
125	C22H16N4O	352,40	+
126	C22H14N4S	366,45	+
127	C23H20N4O3	400,44	++
128	C20H14N4OS	358,42	++
129	C22H16N4O	352,40	+
130	C27H20N4O	416,48	+
131	C26H17FN4	404,45	+
132	C22H14N4S	366,45	+
133	C21H16N4O	340,39	++
134	C22H18N4S	370,48	+
135	C20H12F2N4	346,34	++
136	C21H13F3N4O	394,36	+
137	C21H15FN4	342,38	++
138	C22H15FN4	354,39	+

139	C22H15CIN4	370,84	+
140	C23H18N4O2	382,42	+
141	C21H16N4O	340,39	++
142	C18H12N4O	300,32	++
143	C27H20N4O	416,48	+
144	C23H20N4	352,44	++
145	C21H16N4O2S	388,45	+
146			++
147			++
148			++
149			++
150			++
151			++
152			++
153			++
154			++
155			++
156			++
157			+++
158			++
159			++
160			++
161			++
162			+
163			+
164			+

165			+
166			++
167			+++
168			+++
169			+++
170			++
171			++
172			++
173			++
174			++
175			++
176			+++
177			+++
178			+++
179			+++
180			+++
181			++
182			++
183			+
184			++
185			++
186			+
187			+
188			++
189			+
190			+

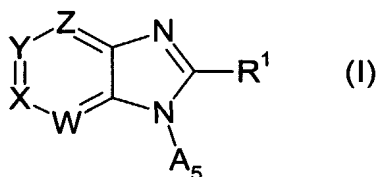
191			++
192			+
193			++
194			+
195			+
196			+
197			++
198			+
199			+
200			+
201			+
202			+
203			+
204			+
205			+
206			+
207			+
208			+
209			+
210			+
211			+
212			+
213			+
214			++
215			+
216			+

217			++
218			+
219			+
220			+
221			+
222			+
223			+
224			++
225			+
226			+
227			+
228			+



REVENDICATIONS

1) Produits de formule (I) :



dans laquelle :

X représente C-R2 et W, Y and Z identiques ou différents  
5 représentent CH ou CR3;

R1 représente aryle ou hétéroaryle choisis parmi les  
radicaux pyrazolyle, triazolyle, imidazolyle, indolyle,  
indazolyle, thiénopyrazolyle, tétrahydroindazolyle,  
tétrahydrocyclopentapyrazolyle, dihydrofuropyrazolyle,  
10 oxodihydropyridazinyle, tétrahydropyrrolopyrazolyle,  
oxotétrahydropyrrolopyrazolyle,  
tétrahydropyranopyrazolyle, tétrhydropyridinopyrazolyle,  
ou oxodihydropyridinopyrazolyle, tous ces radicaux étant  
éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux  
15 X1, X2 ou X3 choisis parmi H, halogène, haloalkyle, OH,  
R4, NO2, CN, S(O)nR4, OR4, NY1Y2, COR4, -C(=O)NY1Y2,  
-C(=O)OR4, -C(=O)OH, -N(R6)C(=O)R4, -N(R6)SO2R4,  
-N(R6)C(=O)NY1Y2, -N(R6)C(=O)OR4, -S(O)nOR4, -S(O)nNY1Y2,  
-OC(=O)NY1Y2, -OS(O)nR4, -OC(=O)R4 et thiényle  
20 éventuellement substitué,

R2 et R3 sont tels que :

soit R2 et R3, identiques ou différents, représentent H,  
R4, halogène, haloalkyle, OH, NO2, CN, OR4, COR4,  
S(O)nR4, -C(=O)NY1Y2, -C(=O)OR4, -C(=O)OH, -NY1Y2,  
25 -N(R6)C(=O)R4, -N(R6)SO2R4, -N(R6)C(=O)NY1Y2,  
-N(R6)C(=O)OR4, -S(O)nOR4, -S(O)nNY1Y2, -OC(=O)NY1Y2 et  
-OC(=O)R4

soit R2 représente H, R4, halogène, haloalkyle, OH, NO2,  
CN, OR4, COR4, S(O)nR4, -C(=O)NY1Y2, -C(=O)OR4, -C(=O)OH,  
30 -NY1Y2, -N(R6)C(=O)R4, -N(R6)SO2R4, -N(R6)C(=O)NY1Y2,

$-N(R_6)C(=O)OR_4$ ,  $-S(O)_nOR_4$ ,  $-S(O)_nNY_1Y_2$ ,  $-OC(=O)NY_1Y_2$  et  $-OC(=O)R_4$

et  $R_3$  représente alkyle, haloalkyle, halogène et  $OR_6$

soit  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble un cycle carboné  
5 renfermant 5 à 6 chaînons et un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N et S,

$R_4$  représente alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroarylalkyle, arylalkyle, tous ces radicaux étant  
10 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi aryle éventuellement substitué, halogène, alkyle, hydroxyalkyle, OH,  $OR_5$ ,  $C(=O)NY_3Y_4$ ,  $NY_3Y_4$ , alk- $NY_3Y_4$  et  $C(=O)OR_6$ ,

$R_5$  représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, cycloalkylalkyle, hétéroarylalkyle et hétérocycloalkylalkyle.  
15

$Y_1$  et  $Y_2$  sont tels que : soit  $Y_1$  et  $Y_2$  identiques ou différents représentent H, alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle éventuellement substitués,  
20

soit  $Y_1$  et  $Y_2$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique aminé,

$Y_3$  et  $Y_4$  sont tels que : soit  $Y_3$  et  $Y_4$  identiques ou différents représentent hydrogène, alkényle, alkyle, aryle, arylalkyle, cycloalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle soit  $Y_3$  et  $Y_4$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique aminé éventuellement substitué,  
25  
30

$A_5$  représente H ou alkyl,

$R_6$  est choisi parmi les valeurs de  $R_5$ ,

tous les radicaux alkyle (ou alk qui représente alkyle),  
 alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle,  
 arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle contenus dans  
 les radicaux ci-dessus étant de plus éventuellement  
 5 substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les  
 atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, alkyle,  
 alcoxy, acylamino (NH-COalk), -C(=O)OR<sub>6</sub>, acyle-C(=O)R<sub>6</sub>,  
 hydroxyalkyle, carboxyalkyle, S(O)<sub>n</sub>-alk, S(O)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>,  
 S(O)<sub>n</sub>-NH(alk), S(O)<sub>n</sub>-N(alk)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, arylalcoxy,  
 10 aryle, hétéroaryle, aryloxy, aryloxyalkyle, -C(=O)-NY<sub>3</sub>Y<sub>4</sub>  
 et NY<sub>3</sub>Y<sub>4</sub>,

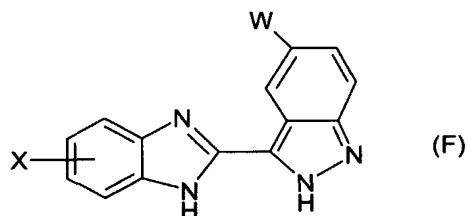
ces derniers radicaux contenant alkyle, aryle et  
 hétéroaryle étant eux-mêmes éventuellement substitués par  
 un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes  
 15 d'halogène et les radicaux alkyle, carboxy libre, salifié  
 ou estérifié et les radicaux acylamino NH-C(O)R<sub>5</sub>,

les radicaux phényle étant de plus éventuellement  
 substitués par un radical dioxol,

n représente un entier de 0 à 2

20 étant entendu que lorsque R<sub>1</sub> représente un radical  
 indazolyle

pour donner les produits de formule (I) suivants :



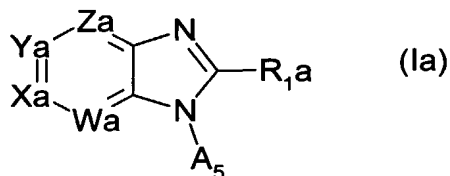
avec X représentant H, R<sub>2</sub> ou R<sub>3</sub> tels que définis  
 ci-dessus, alors W représente forcément H ou alkyle non  
 25 substitué

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les  
 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et  
 diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les

acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales.

2) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Ia) :

5 dans laquelle :



Xa représente C-R2a et Wa, Ya and Za identiques ou différents représentent CH ou CR3a ;

R1a représente aryle ou hétéroaryle choisis parmi les radicaux pyrazolyle, triazolyle ou indazolyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux X1a, X2a ou X3a choisis parmi H, halogène, OH, R4a, OR4a, NY1aY2a, S(O)nR4a, -C(=O)NY1aY2a, -C(=O)OR4a, -N(R6a)C(=O)R4a, -N(R6a)SO2R4a, -N(R6a)C(=O)NY1aY2a, -N(R6a)C(=O)OR4a, -OC(=O)NY1aY2a et -OC(=O)R4a, -OS(O)nR4a et thiényl éventuellement substitué par un radical alkyle,

R2a et R3a sont tels que:

soit R2a et R3a, identiques ou différents, représentent H, R4a, halogène, OH, OR4a, C(=O)NY1aY2a, -C(=O)OR4a, -C(=O)OH, et R3a représente alkyle, halogène et OR6a

soit R2a représente H, R4a, halogène, OH, OR4a, C(=O)NY1aY2a, -C(=O)OR4a, -C(=O)OH, et R3a représente alkyle, halogène et OR6a,

soit R2a et R3a forment ensemble un cycle -O-CH2-O ou -O-CH2-CH2-O-,

R4a représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroarylalkyle, arylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi aryle éventuellement substitué, halogène,

alkyle, hydroxyalkyle, OH, OR5a, C(=O)NY3aY4a, NY3aY4a, alk-NY3aY4a et C(=O)OR6a,

R5a représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, cycloalkylalkyle, hétéroarylalkyle et hétérocyclo-alkylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués,

Y1a et Y2a sont tels que : soit Y1a et Y2a identiques ou différents représentent H, alkyle, alcoxyalkyle, aryloxyalkyle, arylalkyle, hétéroarylalkyle, hétérocycloalkylalkyle, cycloalkyle, aryle et hétéroaryle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués, soit Y1a et Y2a forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique aminé éventuellement substitué,

Y3a et Y4a sont tels que : soit Y3a et Y4a identiques ou différents représentent hydrogène, alkyle, aryle, arylalkyle, cycloalkyle, hétéroaryle or hétéroarylalkyle soit Y3a et Y4a forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique aminé,

A5 représente H ou alkyl,

tous les radicaux alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle contenus dans les radicaux ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, alkyle, alcoxy, acylamino (NH-C(O)R6a), -C(=O)OR6a, acyle-C(=O)R6a, hydroxyalkyle, carboxyalkyle, S(O)n-alk, S(O)n-NH2, S(O)n-NH(alk), S(O)n-N(alk)2, CF3, OCF3, NO2, arylalcoxy, aryle, hétéroaryle, aryloxy, aryloxyalkyle, -C(=O)-NY3aY4a et NY3aY4a,

ces derniers radicaux contenant alkyle, aryle et hétéroaryle étant eux-mêmes éventuellement substitués par

un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, carboxy libre, salifié ou estérifié et les radicaux acylamino NH-C(O)R6a,

- 5 les radicaux phényle étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol,

R6a est choisi parmi les valeurs de R5a,

n représente un entier de 0 à 2

- lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les  
10 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales.

- 3) Produits de formule (I) telle que définie à la  
15 revendication 1 ou 2 dans laquelle :

X représente C-R2 et W, Y and Z identiques ou différents représentent CH ou CR3;

- R1 représente aryle ou hétéroaryle choisis parmi les radicaux pyrazolyle, triazolyle, imidazolyle, indolyle,  
20 indazolyle, thienopyrazolyle, tétrahydroindazolyle, tétrahydrocyclopentapyrazolyle, dihydrofuro-pyrazolyle, oxodihydropyridazinyle, tétrahydropyrrolo-pyrazolyle, oxotétrahydropyrrolopyrazolyle, tétrahydropyrano-pyrazolyle, tétrahydropyridinopyrazolyle, ou  
25 oxodihydropyridinopyrazolyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux X1, X2 ou X3 choisis parmi H, halogène, haloalkyle, OH, R4, NO2, CN, S(O)nR4, OR4, NY1Y2, COR4, -C(=O)NY1Y2, -C(=O)OR4, -C(=O)OH, -N(R6)C(=O)R4, -N(R6)SO2R4,  
30 -N(R6)C(=O)NY1Y2, -N(R6)C(=O)OR4, -S(O)nOR4, -S(O)nNY1Y2, -OC(=O)NY1Y2, -OS(O)nR4, -OC(=O)R4 et thiényle éventuellement substitué,

R2 et R3 sont tels que:

soit R2 et R3, identiques ou différents, représentent H,  
 R4, halogène, haloalkyle, OH, NO2, CN, OR4, COR4,  
 S(O)nR4, -C(=O)NY1Y2, -C(=O)OR4, -C(=O)OH, -NY1Y2,  
 -N(R6)C(=O)R4, -N(R6)SO2R4, -N(R6)C(=O)NY1Y2,  
 5 -N(R6)C(=O)OR4, -S(O)nOR4, -S(O)nNY1Y2, -OC(=O)NY1Y2 et  
 -OC(=O)R4

soit R2 représente H, R4, halogène, haloalkyle, OH, NO2,  
 CN, OR4, COR4, S(O)nR4, -C(=O)NY1Y2, -C(=O)OR4, -C(=O)OH,  
 -NY1Y2, -N(R6)C(=O)R4, -N(R6)SO2R4, -N(R6)C(=O)NY1Y2,  
 10 -N(R6)C(=O)OR4, -S(O)nOR4, -S(O)nNY1Y2, -OC(=O)NY1Y2 et  
 -OC(=O)R4

et R3 représente alkyle, haloalkyle, halogène et OR6

soit R2 et R3 forment ensemble un cycle carboné  
 renfermant 5 à 6 chaînons et un ou plusieurs  
 15 hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O,  
 N et S,

R4 représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, aryle,  
 hétéroaryle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkyle,  
 hétéroarylalkyle, arylalkyle, tous ces radicaux étant  
 20 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux  
 choisis parmi aryle, OH, OR5, C(=O)NY3Y4, NY3Y4 et  
 C(=O)OR6,

R5 représente alkyle, alkényle, cycloalkyle,  
 hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle,  
 25 cycloalkylalkyle, hétéroarylalkyle et  
 hétérocycloalkylalkyle.

R6 représente H et alkyl C1-C4,

n représente un entier de 0 à 2

Y1 et Y2 sont tels que : soit Y1 et Y2 identiques ou  
 30 différents représentent H, alkyle, alkényle, cycloalkyle,  
 aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle tous ces  
 radicaux étant éventuellement substitués par un ou  
 plusieurs radicaux choisis parmi hydroxyle, -C(=O)-NY3Y4,  
 -C(=O)OR6 et NY3Y4,

soit Y1 et Y2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique aminé,

Y3 et Y4 sont tels que : soit Y3 et Y4 identiques ou différents représentent hydrogène, alkényle, alkyle, aryle, arylalkyle, cycloalkyle, hétéroaryle or hétéroarylalkyle soit Y3 et Y4 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique aminé,

A5 représente H ou alkyl,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales.

4) Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes répondant à la formule (Ia) dans laquelle :

Xa représente C-R2a et Wa, Ya and Za identiques ou différents représentent CH ou CR3a ;

R1a représente aryle ou hétéroaryle choisis parmi les radicaux pyrazolyle, triazolyle ou indazolyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux X1a, X2a ou X3a choisis parmi H, halogène, OH, R4a, OR4a, NY1aY2a, S(O)nR4, -C(=O)NY1aY2a, -C(=O)OR4a, -N(R6a)C(=O)R4a, -N(R6a)SO2R4a, -N(R6a)C(=O)NY1aY2a, -N(R6a)C(=O)OR4a, -OC(=O)NY1aY2a et -OC(=O)R4a, -OS(O)nR4a et thiényle éventuellement substitué par un radical alkyle,

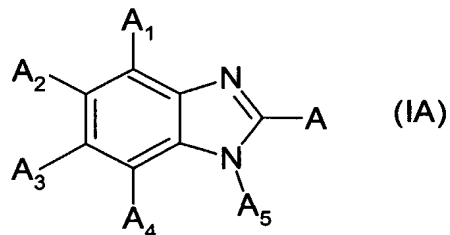
R2a et R3a sont tels que:

soit R2a et R3a, identiques ou différents, représentent H, R4a, halogène, OH, OR4a, C(=O)NY1aY2a, -C(=O)OR4a, -C(=O)OH, et R3a représente alkyle, halogène et OR6a



- soit R2a représente H, R4a, halogène, OH, OR4a, C(=O)NY1aY2a, -C(=O)OR4a, -C(=O)OH, et R3a représente alkyle, halogène et OR6a,
- soit R2a et R3a forment ensemble un cycle -O-CH<sub>2</sub>-O- ou -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,
- R4a représente alkyle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, hétéroarylalkyle, arylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi aryle, OH, OR5a, C(=O)NY3aY4a, NY3aY4a et C(=O)OR6a,
- R5a représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, cycloalkylalkyle, hétéroarylalkyle et hétérocycloalkylalkyle.
- R6a représente H et alkyl C1-C4,
- n représente un entier de 0 à 2
- Y1a et Y2a sont tels que: soit Y1a et Y2a identiques ou différent représentent H, alkyle, cycloalkyle, aryle et hétéroaryle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi hydroxyle, -C(=O)-NY3aY4a, -C(=O)OR6a et NY3aY4a, soit Y1a et Y2a forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical cyclique aminé,
- Y3a et Y4a sont tels que: soit Y3a et Y4a identiques ou différent représentent hydrogène, alkyle, aryle, arylalkyle, cycloalkyle, hétéroaryle or hétéroarylalkyle soit Y3a et Y4a forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical cyclique aminé,
- A5 représente H ou alkyl,
- lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales.

5) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (IA) :



dans laquelle A représente un radical hétérocyclique saturé soit monocyclique renfermant 5 ou 6 chaînons soit  
 5 bicyclique renfermant au plus 10 chaînons, ces chaînons étant tels que deux au moins représentent un atome d'azote et les autres identiques ou différents représentent un chaînon carboné ou un chaînon hétérocyclique choisi entre O, N et S, cet hétérocycle A  
 10 étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux XA1, XA2 ou XA3 choisis parmi les valeurs indiqués à la revendication 1 pour les radicaux X1, X2 ou X3,

A1, A2, A3 et A4 identiques ou différents sont choisis  
 15 parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alkényle, alcoxy, nitro, cyano, aryle, hétéroaryle, et aryloxy, carboxy libre, salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié par un radical NA6A7 tel que soit A6 et A7 identiques ou  
 20 différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle, alcoxyalkyle, phénoxyalkyle, aryle, arylalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkylalkyle et hétéroarylalkyle éventuellement substitués, soit A6 et A7 forment ensemble avec l'atome  
 25 d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué,

étant entendu que deux radicaux consécutifs parmi A1, A2, A3 et A4 peuvent former avec le radical benzimidazole auquel ils sont attachés un cycle

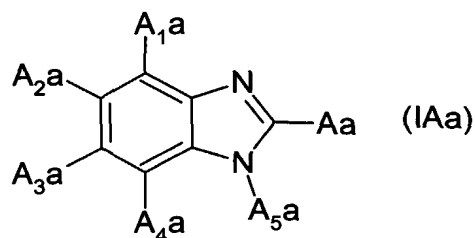
carboné renfermant 5 à 6 chaînons et un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N et S,

A5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
5 R6b représente hydrogène, alkyle, alkényle, cycloalkyle, phényle, phénylalkyle et cycloalkylalkyle,

tous les radicaux alkyle, alkényle, aryle, hétéroaryle, aryloxy, cycloalkyle et hétérocycloalkyle contenus dans les radicaux ci-dessus étant éventuellement substitués  
10 par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, alkyle, alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino, phénylalkylamino, acylamino (NH-COR6), -C(=O)OR6b, acyle-C(=O)R6b, hydroxyalkyle, carboxyalkyle, phénoxyalkyle,  
15 S(O)n-alk, S(O)n-NH2, S(O)n-NH(alk), S(O)n-N(alk)2, CF3, OCF3, NO2, CN, phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, thiényle, phénoxy, phénylalcoxy, -C(=O)-NH2, -C(=O)-NH(alk), C(=O)-N(alk)2, tous les radicaux alkyle, alkényle, alcoxy et alkylthio  
20 ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone, tous les radicaux phényle des radicaux ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol, n représente un entier de 0 à 2

25 lesdits produits de formule (IA) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IA).

30 6) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (IAa) :



dans laquelle Aa représente un radical pyrazolyyle, triazolyle ou indazolyle, cet hétérocycle Aa étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux XA1, XA2 ou XA3 choisis parmi les valeurs indiqués à la  
5 revendication 1 pour les radicaux X1, X2 ou X3,

A1a, A2a, A3a et A4a identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alcoxy, nitro, cyano, phényle et phénoxy, carboxy libre,  
10 salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié par un radical NA6aA7a tel que soit A6a et A7a identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle, phényle, phénylalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle,  
15 furylalkyle, thiénylalkyl et pyridylalkyle, soit A6a et A7a forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, pyrazolidinyle, pyrazolinyle, pipéridyle, morpholino ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second  
20 atome d'azote par un radical alkyle ou phényle eux-mêmes éventuellement substitués étant entendu que deux radicaux consécutifs parmi A1a, A2a, A3a et A4a peuvent former avec le radical benzimidazole auquel ils sont attachés un cycle carboné de 5 à 6 chaînons renfermant un ou deux atomes  
25 d'oxygène éventuellement substitué,

A5a représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

les radicaux phényle et phénoxy ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alkyle, alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino, phénylalkylamino, carboxy libre, salifié ou estérifié, dioxol, tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,

lesdits produits de formule (IAa) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IAa).

7) Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes dans lesquels les substituants desdits produits de formule (I) ont les valeurs indiquées à l'une quelconque des revendications précédentes et dans lesquels les radicaux aryle représentent les radicaux phényle et naphtyle ;

les radicaux hétéroaryle représentent les radicaux furyle, thiényle, benzothiényle, thianthrényle ; pyridyle, pyrazolyle, benzimidazolyle, benzofuranne, isobenzofuranne et dihydrobenzofuranne ; les radicaux cycloalkyle représentent un radical cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle ; les radicaux hétérocycloalkyle représentent les radicaux hexahydropyranne, pipéridyle ou morpholino ; les radicaux hétérocycloalkylalkyle représentent les radicaux hexahydropyrannalkyle, pipéridylalkyle et morpholinoalkyle ; les radicaux arylalkyle représentent les radicaux phénylalkyle, éthylènedioxyphénylalkyle et naphtylalkyle ; les radicaux hétéroarylalkyle représentent les radicaux thiénylalkyle, pyridylalkyle,

furylalkyle, pyrazolylalkyle, benzothiénylalkyle, dihydrobenzo-furannalkyle et benzimidazolalkyle ; les radicaux aryloxy représentent les radicaux phénoxy et naphtyloxy ; les radicaux arylalcoxy représentent le radical phénylalcoxy et naphtylalcoxy ; les radicaux aryloxyalkyle représentent le radical phénoxyalkyle ; tous ces radicaux étant éventuellement substitués comme indiqué à l'une quelconque des revendications précédentes.

- 8) Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes répondant à la formule (IA) dans laquelle :

A représente un radical hétérocyclique saturé soit monocyclique renfermant 5 ou 6 chaînons soit bicyclique renfermant au plus 10 chaînons, ces chaînons étant tels que dont deux au moins représentent un atome d'azote et les autres identiques ou différents représentent un chaînon carboné ou un chaînon hétérocyclique choisi entre O, N et S, cet hétérocycle A étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux XA1, XA2 ou XA3 choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio ou thiényle éventuellement substitué par un radical alkyle,

A1, A2, A3 et A4 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alcoxy, nitro, cyano, phényle et phénoxy, carboxy libre, salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié par un radical NA6A7 tel que soit A6 et A7 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle, phényle, phénylalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle et hétéroarylalkyle, soit A6 et A7 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant 5 ou 6 chaînons,

- étant entendu que deux radicaux consécutifs parmi A1, A2, A3 et A4 peuvent former avec le radical benzimidazole auxquels ils sont attachés un cycle carboné renfermant 5 à 6 chaînons et un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N et S,
- A5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- tous les radicaux phényle, phénoxy, cycloalkyle et hétéroarylalkyle ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alkyle, alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino, phénylalkylamino, carboxy libre, salifié ou estérifié, dioxol,
- tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- lesdits produits de formule (IA) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IA).
- 9) Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes à la revendication 1 répondant à la formule (IAa) dans laquelle:
- Aa représente un radical pyrazolyle, triazolyle ou indazolyle, cet hétérocycle Aa étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux XA1, XA2 ou XA3 choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio ou thiényle éventuellement substitué par un radical alkyle,
- A1a, A2a, A3a et A4a identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes

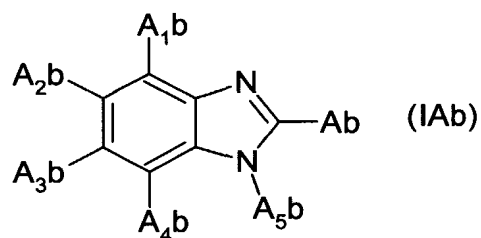
d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alcoxy, nitro, cyano, phényle et phénoxy, carboxy libre, salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié par un radical NA6aA7a tel que soit A6a et A7a  
5 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle, phényle, phénylalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, furylalkyle, thiénylalkyl et pyridylalkyle, soit A6a et A7a forment ensemble avec l'atome d'azote auquel  
10 ils sont liés un radical pyrrolidinyle, pyrazolidinyle, pyrazolinyle, pipéridyle, morpholino ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle eux-mêmes éventuellement substitués  
15 étant entendu que deux radicaux consécutifs parmi A1a, A2a, A3a et A4a peuvent former avec le radical benzimidazole auxquels ils sont attachés un cycle carboné de 5 à 6 chaînons renfermant un ou deux atomes d'oxygène éventuellement substitué,  
20 A5a représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
les radicaux phényle et phénoxy ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux  
25 hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alkyle, alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino, phénylalkylamino, carboxy libre, salifié ou estérifié, dioxol,  
tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio  
30 ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,

lesdits produits de formule (IAa) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les



acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IAa).

10) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (IAb) :



5 dans laquelle Ab représente un radical pyrazolyle ou indazolyle éventuellement substitués par un ou deux radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux OH, alkyle, alkynyle, -OR6b (dont alcoxy), -COR6b, -O-COR6b, -OS(O)nR6b, -O(CH2)n-CO-R6b, phényle, 10 phénylalkyle, CF3, OCF3, NO2, CN, NY1bY2b, -NH-C(=O)NY1bY2b, acylamino (NH-CO-R6b), S(O)n-alk, S(O)n-NY1bY2b, -C(=O)-NY1bY2b, -C(=O)OR6b, -NH-C(=O)R6b, -NH-S(O)nR6b, -NH-C(=O)OR6b, -N(R6b)C(=O)NY1bY2b, -OC(=O)NY1bY2b et thiényle, tous ces radicaux étant 15 éventuellement substitués,

avec NY1bY2b tel que soit Y1b et Y2b identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène, alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, phényle, naphtyle, phénoxy, phénylalkyle, phénylalkylthio et naphtylalkyle 20 éventuellement substitués, soit Y1b et Y2b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pipéridyle, hexahydrofuranne, morpholinyle ou morpholinylalkyle,

25 A1b, A2b, A3b et A4b identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; les radicaux hydroxyle ; alkyle ; alkényle ; -OR6b (dont alcoxy) ; -CO-R6b ; -O-COR6b ; -OS(O)nR6b ; -O(CH2)n-CO-R6b ; nitro ; cyano ;

furyle ; thiényle ; benzothiényne ; naphtyle ;  
thianthrényle ; phényle ; phénoxy et carboxy libre,  
salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié  
par un radical NA6bA7b tel que soit A6b et A7b  
5 identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène  
et les radicaux alkyle ; alcoxyalkyle ;  
phénoxyalkyle ; phényle ; phénylalkyle ; cycloalkyl-  
alkyle ; cycloalkyle ; furylalkyle ; naphtylalkyle ;  
thiéénylalkyle ; pipéridylalkyle ; pyridylalkyle ;  
10 benzothiénylalkyle ; pyrazolylalkyle ;  
dihydrobenzofurannalkyle ; hexahydropyranalkyle ;  
éthylènedioxyphénylalkyle ; benzimidazolylalkyle ;  
tous ces radicaux étant éventuellement substitués,  
soit A6b et A7b forment ensemble avec l'atome d'azote  
15 auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle,  
morpholino ou pipérazinyle éventuellement substitué  
sur le second atome d'azote par un radical alkyle lui-  
même éventuellement substitué,  
étant entendu que deux radicaux consécutifs parmi A1b,  
20 A2b, A3b et A4b peuvent former avec le radical  
benzimidazole auquel ils sont attachés un radical 4,5-  
éthylène dioxybenzimidazole ou un radical 4,5-  
méthylène dioxybenzimidazole éventuellement  
substitués,  
25 A5b représente un atome d'hydrogène,  
tous les radicaux ci-dessus contenant alkyle, alkényle,  
phényle, phénoxy, furyle, thiényle, pipéridyle, pyridyle,  
pyrazolyle et benzimidazolyle étant éventuellement  
substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les  
30 atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, alkyle,  
alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino,  
phénylalkylamino, acylamino (NH-COR6b), -C(=O)OR6b,  
acyle-C(=O)R6b, hydroxyalkyle, carboxyalkyle,  
phénoxyalkyle, S(O)n-alk, S(O)n-NH2, S(O)n-NH(alk),  
35 S(O)n-N(alk)2, CF3, OCF3, NO2, CN, phényle lui-même  
éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes

d'halogène, thiényle, phénoxy, phénylalkoxy,  $-C(=O)-NH_2$ ,  
 $-C(=O)-NH(alk)$ ,  $C(=O)-N(alk)_2$ ,

avec n représente un entier de 0 à 2

et R6b représente hydrogène, alkyle, alkényle,  
 5 cycloalkyle, phényle, pyridyle, thiényle, naphthyl,  
 isoxazole, adamantyl, quinoléine, quinolone,  
 dihydroquinolone,  $-NH$ -phényle, phénylalkyle et  
 cycloalkylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement  
 substitués par un radical morpholino, pipéridyle ou  
 10 phényle lui-même éventuellement substitué par un ou  
 plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène,  
 le radical cyano,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , alkyle, phényl- $S(O)_n$ -alk-  
 phényle, alcoxy,  $NH_2$ ,  $NHalk$ ,  $N(alk)_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2Nalk$  ou  
 $SO_2N(alk)_2$

15 tous les radicaux alkyle, alkényle, alcoxy et  
 alkylthio ci-dessus étant linéaires ou ramifiés  
 renfermant au plus 10 atomes de carbone,  
 tous les radicaux phényle des radicaux ci-dessus étant  
 de plus éventuellement substitués par un radical  
 20 dioxol,

lesdits produits de formule (IAb) étant sous toutes les  
 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et  
 diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les  
 acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales  
 25 et organiques desdits produits de formule (IAb)).

11) Produits de formule (I) telle que définie à l'une  
 quelconque des revendications précédentes répondant à la  
 formule (IAb) dans laquelle Ab représente un radical  
 pyrazolyle ou indazolyle éventuellement substitués par un  
 30 ou deux radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les  
 radicaux  $OH$ , alkyle, alkynyle, alcoxy, phényle,  
 phénylalkyle,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $NY_1bY_2b$ ,  $-NH-$   
 $C(=O)NY_1bY_2b$ , acylamino ( $NH-CO-R6b$ ),  $S(O)_n$ -alk,  $S(O)_n-$   
 $NY_1bY_2b$ ,  $-C(=O)-NY_1bY_2b$ ,  $-C(=O)OR6b$ ,  $-NH-C(=O)R6b$ ,  $-NH-$

S(O)nR6b, -NH-C(=O)OR6b, -N(R6b)C(=O)NY1bY2b,  
-OC(=O)NY1bY2b et thiényle éventuellement substitués,

avec NY1bY2b tel que soit Y1b et Y2b identiques ou  
différents sont choisis parmi hydrogène, alkyle,  
5 cycloalkyle, cycloalkylalkyle, phényle, naphtyle,  
phénoxy, phénylalkyle, phénylalkylthio et naphtylalkyle  
éventuellement substitués, soit Y1b et Y2b forment  
ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un  
radical pipéridyle, hexahydrofuranne, morpholinyle ou  
10 morpholinylalkyle,

A1b, A2b, A3b et A4b identiques ou différents sont  
choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes  
d'halogène ; les radicaux hydroxyle ; alkyle ;  
alkényle ; alcoxy ; nitro ; cyano ; furyle ;  
15 thiényle ; benzothiényle ; naphtyle ; thianthrényle ;  
phényle ; phénoxy et carboxy libre, salifié, estérifié  
par un radical alkyle ou amidifié par un radical  
NA6bA7b tel que soit A6b et A7b identiques ou  
différents sont choisis parmi hydrogène et les  
20 radicaux alkyle ; alcoxyalkyle ; phénoxyalkyle ;  
phényle ; phénylalkyle ; cycloalkylalkyle ;  
cycloalkyle ; furylalkyle ; naphtylalkyle ;  
thienylalkyle ; pipéridylalkyle ; pyridylalkyle ;  
benzothiénylalkyle ; pyrazolylalkyle ; dihydrobenzo-  
25 furannalkyle ; hexahydropyranalkyle ; éthylènedioxy-  
phénylalkyle ; benzimidazolylalkyle ; tous ces  
radicaux étant éventuellement substitués, soit A6b et  
A7b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils  
sont liés un radical pyrrolidinyle, morpholino ou  
30 pipérazinyle éventuellement substitué sur le second  
atome d'azote par un radical alkyle lui-même  
éventuellement substitué,  
étant entendu que deux radicaux consécutifs parmi A1b,  
A2b, A3b et A4b peuvent former avec le radical  
35 benzimidazole auquel ils sont attachés un radical 4,5-

éthylène dioxybenzimidazole ou un radical 4,5-méthylène dioxybenzimidazole éventuellement substitués,

A5b représente un atome d'hydrogène,

5 tous les radicaux ci-dessus contenant alkyle, alkényle, phényle, phénoxy, furyle, thiényle, pipéridyle, pyridyle, pyrazolyle et benzimidazolyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, alkyle,  
10 alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino, phénylalkylamino, acylamino (NH-COR6b), -C(=O)OR6b, acyle-C(=O)R6b, hydroxyalkyle, carboxyalkyle, phénoxyalkyle, S(O)n-alk, S(O)n-NH2, S(O)n-NH(alk), S(O)n-N(alk)2, CF3, OCF3, NO2, CN, phényle lui-même  
15 éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, thiényle, phénoxy, phénylalcoxy, -C(=O)-NH2, -C(=O)-NH(alk), C(=O)-N(alk)2,

avec n représente un entier de 0 à 2

et R6b représente hydrogène, alkyle, alkényle,  
20 cycloalkyle, phényle, phénylalkyle et cycloalkylalkyle, tous les radicaux alkyle, alkényle, alcoxy et alkylthio ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 10 atomes de carbone, tous les radicaux phényle des radicaux ci-dessus étant  
25 de plus éventuellement substitués par un radical dioxol,

lesdits produits de formule (IAb) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les  
30 acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IAb)).

12) Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes répondant à la formule (IAb) dans laquelle Ab représente un radical

pyrazolyle substitué par un ou deux radicaux tel que l'un est choisi parmi hydrogène, les atomes d'halogène, les radicaux alkyle, alkynyle, -COR6b, phényle, phénylalkyle, CF3, NO2, CN, NY1bY2b, -NH-C(=O)NY1bY2b, NH-CO-R6b, S(O)n-alk, S(O)n-NY1bY2b, -C(=O)-NY1bY2b, -C(=O)OR6b, -NH-C(=O)R6b, -NH-S(O)nR6b, -NH-C(=O)OR6b, -N(R6b)C(=O)NY1bY2b et thiényle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués,

et l'autre est choisi parmi les radicaux OH, -OR6b, -O-COR6b, -OS(O)nR6b, -O(CH2)n-CO-R6b et -OC(=O)NY1bY2b, tous ces radicaux étant éventuellement substitués,

avec NY1bY2b tel que soit Y1b et Y2b identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène, alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, phényle, naphtyle, phénoxy, phénylalkyle, phénylalkylthio et naphtylalkyle éventuellement substitués, soit Y1b et Y2b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pipéridyle, hexahydrofuranne, morpholinyle ou morpholinylalkyle,

A1b, A2b, A3b et A4b identiques ou différents sont tels que deux d'entre-eux représentent hydrogène et les deux autres identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; les radicaux hydroxyle ; alkyle ; alkényle ; -OR6b (dont alcoxy) ; -CO-R6b ; -O-COR6b ; -OS(O)nR6b ; -O(CH2)n-CO-R6b ; nitro ; cyano ; furyle ; thiényle ; benzothiényle ; naphtyle ; thianthrényle ; phényle ; phénoxy et carboxy libre, salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié par un radical NA6bA7b tel que soit A6 et A7 identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène et les radicaux alkyle ; alcoxyalkyle ; phénoxyalkyle ; phényle ; phénylalkyle ; cycloalkylalkyle ; cycloalkyle ; furylalkyle ; naphtylalkyle ; thiénylalkyle ; piperidylalkyle ; pyridylalkyle ; benzothiénylalkyle ;

pyrazolylalkyle ; dihydrobenzofurannalkyle ;  
hexahydropyranalkyle ; éthylènedioxyphénylalkyle ;  
benzimidazolylalkyle ; tous ces radicaux étant  
éventuellement substitués, soit A6b et A7b forment  
5 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un  
radical pyrrolidinyle, morpholino ou pipérazinyle  
éventuellement substitué sur le second atome d'azote  
par un radical alkyle lui-même éventuellement  
substitué,  
10 A5b représente un atome d'hydrogène,  
tous les radicaux ci-dessus contenant alkyle, alkényle,  
phényle, phénoxy, furyle, thiényle, pipéridyle, pyridyle,  
pyrazolyle et benzimidazolyle étant éventuellement  
substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les  
15 atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, alkyle,  
alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino,  
phénylalkylamino, acylamino (NH-COR6b), -C(=O)OR6b,  
acyle-C(=O)R6b, hydroxyalkyle, carboxyalkyle,  
phénoxyalkyle, S(O)n-alk, S(O)n-NH2, S(O)n-NH(alk),  
20 S(O)n-N(alk)2, CF3, OCF3, NO2, CN, phényle lui-même  
éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes  
d'halogène, thiényle, phénoxy, phénylalcoxy, -C(=O)-NH2,  
-C(=O)-NH(alk), C(=O)-N(alk)2,  
avec n représente un entier de 0 à 2  
25 et R6b représente hydrogène, alkyle, alkényle,  
cycloalkyle, phényle, pyridyle, thiényle, naphtyl,  
isoxazole, adamantyl, quinoléine, quinolone,  
dihydroquinolone, -NH-phényl, phénylalkyle et  
cycloalkylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement  
30 substitués par un radical morpholino, pipéridyle ou  
phényle lui-même éventuellement substitué par un ou  
plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène,  
le radical cyano, CF3, OCF3, alkyle, phényl-S(O)n-alk-  
phényle, alcoxy, NH2, NHalk, N(alk)2, SO2NH2, SO2Nalk ou  
35 SO2N(alk)2

tous les radicaux alkyle, alkényle, alcoxy et alkylthio ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 10 atomes de carbone, tous les radicaux phényle des radicaux ci-dessus étant  
5 de plus éventuellement substitués par un radical dioxol,

lesdits produits de formule (IAb) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les  
10 acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IAb)).

13) Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes répondant à la formule (IAb) dans laquelle Ab représente un radical  
15 pyrazolyle ou indazolyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle, alcoxy et thiényle,

Alb, A2b, A3b et A4b identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes  
20 d'halogène ; les radicaux hydroxyle ; alkyle ; alkényle éventuellement substitué par phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; alcoxy ; nitro ; cyano ; furyle ; thiényle éventuellement substitué par acyle COalk ;  
25 benzothiényle ; naphthyle ; thianthrényle ; phényle et phénoxy éventuellement substitués ; et carboxy libre, salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié par un radical NA6bA7b tel que soit A6b et A7b  
30 identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène et les radicaux alkyle ; alcoxyalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone ; phénoxyalkyle éventuellement substitué par acylamino NH-C(O)alk ; phényle ; phénylalkyle éventuellement substitué ; cycloalkylalkyle ; cycloalkyle ; furylalkyle  
35 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux



alkyle ; naphtylalkyle ; thiénylalkyle éventuellement substitué par alkyle ou thiényle ; pipéridylalkyle éventuellement substitué par un radical carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle ;  
5 pyridylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi halogène et CF<sub>3</sub> ; benzothiénylalkyle ; pyrazolylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ; dihydrobenzofurannalkyle ; hexahydropyranalkyle ;  
10 ethylenedioxyphényl-alkyle ; et benzimidazolylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle

soit A6b et A7b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, morpholino ou pipérazinyle éventuellement substitué  
15 sur le second atome d'azote par un radical alkyle, étant entendu que deux radicaux consécutifs parmi Alb, A2b, A3b et A4b peuvent former avec le radical benzimidazole auxquels ils sont attachés un radical  
20 4,5-éthylène dioxybenzimidazole ou un radical 4,5-méthylène dioxybenzimidazole éventuellement substitués,

R5a représente un atome d'hydrogène,

les radicaux phényle, phénoxy et phénylalkyle ci-dessus  
25 étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, alkyle, alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino, phénylalkylamino, NH-COalk, carboxy libre, salifié ou estérifié par un  
30 radical alkyle, hydroxyalkyle, carboxyalkyle, phénoxyalkyle, alkylthio, SO<sub>2</sub>alk, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-NH(alk), SO<sub>2</sub>-N(alk)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes  
35 d'halogène, thiényle, phénoxy, phenylalcoxy, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH(alk), C(=O)-N(alk)<sub>2</sub> et C(O)CH<sub>3</sub>,

tous les radicaux alkyle ou alk, alkényle, alcoxy et alkylthio ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone,

5 tous les radicaux phényle des radicaux ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol,

lesdits produits de formule (IAb) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales  
10 et organiques desdits produits de formule (IAb)).

14) Produits de formule (I) telle que définie à l'un quelconque des revendications précédentes répondant à la formule (IAb) dans laquelle Ab, A1b, A2b, A3b, A4b et A5b ont les significations indiquées à l'une quelconque des  
15 revendications précédentes,

et lorsque l'un de A1b, A2b, A3b et A4b représente un radical carboxy amidifié par un radical NA6bA7b alors soit l'un de A6b et A7b représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de A6b et  
20 A7b est choisi parmi les valeurs définies pour A6b et A7b, soit A6b et A7b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant 5 ou 6 chaînons,

les autres substituants desdits produits de formule  
25 (I) ayant les valeurs indiquées à l'une quelconque des revendications précédentes,

lesdits produits de formule (IAb) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les  
30 acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IAb)).

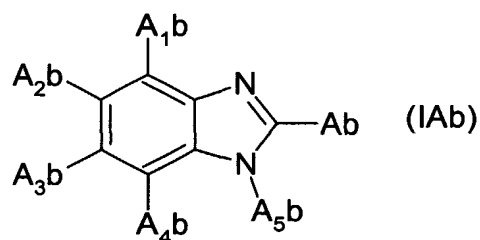
15) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 dans laquelle X, W, Y and Z sont tels que

deux ou trois d'entre eux représentent CH et les autres sont choisis parmi les valeurs de CR<sub>2</sub> ou CR<sub>3</sub> et, le cas échéant, peuvent former un radical dioxol,

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant les valeurs définies à l'une quelconque des revendications précédentes,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

16) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (IAb) :



dans laquelle Ab représente un radical pyrazolyyle ou indazolyyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle, alcoxy et thiényl,

A<sub>1b</sub>, A<sub>2b</sub>, A<sub>3b</sub> et A<sub>4b</sub> identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle et alcoxy, nitro, cyano, phényle et phénoxy, carboxy libre, salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié par un radical NA<sub>6b</sub>A<sub>7b</sub> tel que soit A<sub>6</sub> et A<sub>7</sub> identiques ou différents sont choisis parmi les radicaux alkyle, phényle, phénylalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, furylalkyle, soit A<sub>6b</sub> et A<sub>7b</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, morpholino ou

- pipérazinyle éventuellement substitué sur le second atome d'azote par un radical alkyle, étant entendu que deux radicaux consécutifs parmi A1b, A2b, A3b et A4b peuvent former avec le radical benzimidazole auxquels ils sont attachés un radical 4,5-éthylène dioxybenzimidazole ou un radical 4,5-méthylène dioxybenzimidazole éventuellement substitués,
- R5a représente un atome d'hydrogène,
- les radicaux phényle et phénoxy ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, alkyle, alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino, phénylalkylamino, carboxy libre, salifié ou estérifié,
- tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- lesdits produits de formule (IAb) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IAb)).
- 17) Produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 16, répondant aux formules suivantes :
- la benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
  - la N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique.
  - la N-éthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
  - la N-isopropylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
  - la N-phénylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique

- la N-phénéthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-morpholinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 5 - le N-(N'-méthyl-pipérazino)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-pyrrolidinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-(isobutyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 10 - le N-(cyclohexylméthyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-(2-furfuryl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 15 - le N-benzyl-N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- l'ester méthylique de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le 5,6-diméthyl-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- 20 - le 5-méthoxy-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylique
- le 5-bromo 2-(1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole
- l'acide 2-(5-éthoxy-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylique
- 25 - le 5,6-diméthyl-2-(5-méthyl-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- le 5,6-diméthyl-2-(5-thiophèn-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- 30 - le 2-(4-bromo-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4,5-éthylènedioxy-1H-benzoimidazole
- 35 benzoimidazole

- 1e 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-méthoxy-1H-benzoimidazole
- 1e 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-1H-benzoimidazole
- 5 - 1e 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-bromo-1H-benzoimidazole
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
4-aminosulfonyl-benzylamide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
10 4-bromo-benzylamide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
4-methanesulfonyl-benzylamide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
4-nitro-benzylamide
- 15 - 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
2-methyl-benzylamide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
(6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-amide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
20 (2,3-dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-amide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
2-methylsulfonyl-benzylamide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
(benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-amide
- 25 - 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
3-methyl-benzylamide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
3-chloro-benzylamide
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid  
30 2-methylsulfonyl-benzylamide

18) Produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 16, répondant aux formules suivantes :

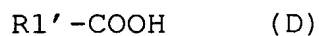
- la benzylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique.
- 5 - la N-éthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-isopropylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-phénylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-  
10 benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-phénéthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-morpholinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 15 - le N-(N'-méthyl-pipérazino)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-pyrrolidinoamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-(isobutyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-  
20 benzoimidazole-5-carboxylique
- le N-(cyclohexylméthyl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- la N-(2-furfuryl)amide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- 25 - la N-benzyl-N-méthylamide de l'acide 2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylique
- le 5-méthoxy-2-(1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5,6-diméthyl-1H-benzoimidazole
- 30 - le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4,5-éthylènedioxy-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-méthoxy-1H-benzoimidazole
- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-1H-  
35 benzoimidazole

- le 2-(5-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-bromo-1H-benzoimidazole

19) Produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 16, répondant aux formules suivantes :

- 5 - 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
4-aminosulfonyl-benzylamide  
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
4-bromo-benzylamide  
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
10 4-methanesulfonyl-benzylamide  
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
4-nitro-benzylamide  
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
2-methyl-benzylamide  
15 - 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
(6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-amide  
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
(2,3-dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-amide  
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
20 2-methylsulfonyl-benzylamide  
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
(benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-amide  
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
3-methyl-benzylamide  
25 - 2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid  
3-chloro-benzylamide  
- 2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid  
2-methylsulfonyl-benzylamide

20) Procédé de préparation des produits de formule (I),  
30 telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce  
que l'on soumet un acide de formule (D) :



dans laquelle R1' a la signification indiquée à la revendication 1 pour R1, dans laquelle les éventuelles



fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,  
à une réaction d'estérification pour obtenir un ester d'acide de formule (II)

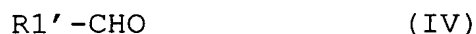


dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus et alk représente un radical alkyle,

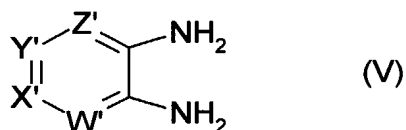
à une réaction de réduction pour donner l'alcool de formule (III) :



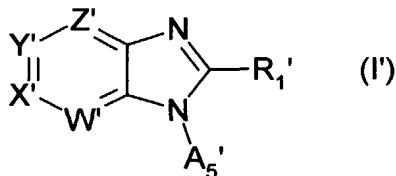
dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus, que l'on oxyde en aldéhyde de formule (IV) :



dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,  
15 produits de formule (D) ou produits de formule (IV) tels que définis ci-dessus que l'on fait réagir avec une diamine de formule (V) :



dans laquelle W', X', Y' et Z' ont les significations indiquées à la revendication 1 respectivement pour W, X,  
20 Y et Z, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,  
pour obtenir un produit de formule (I') :



dans laquelle A5' a la signification indiquée à la  
25 revendication 1 pour A5 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des

groupements protecteurs, et R1', W', X', Y' et Z' ont les significations indiquées ci-dessus,

produits de formules (I') qui peuvent être des produits de formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et

5      si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) une réaction d'estérification de fonction acide,
  - b) une réaction de saponification de fonction ester en
  - 10      fonction acide,
  - c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
  - d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,
  - 15      e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifié en fonction alcool,
  - f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
  - 20      g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,
  - h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyle,
  - i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs
  - 25      que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
  - j) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
  - k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en
  - 30      produits dédoublés,
- lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

21) Procédé de préparation des produits de formule (I)

35      telle que définie à la revendication 1 répondant à la

formule (IA) caractérisé en ce que l'on soumet un acide de formule (D) :



dans laquelle A' a la signification indiquée à la revendication 1 pour A, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, à une réaction d'estérification pour obtenir un ester d'acide de formule (II)



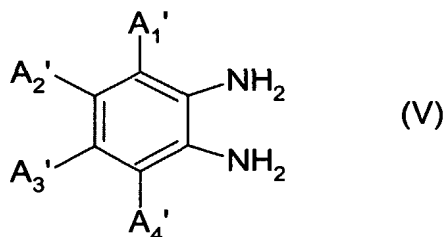
dans laquelle A' a la signification indiquée ci-dessus et alk représente un radical alkyle, à une réaction de réduction pour donner l'alcool de formule (III) :



dans laquelle A' a la signification indiquée ci-dessus, que l'on oxyde en aldéhyde de formule (IV) :



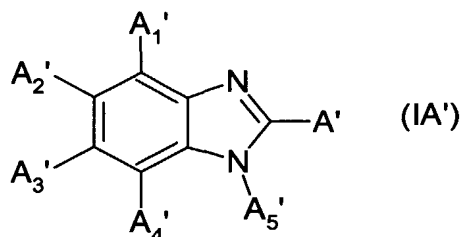
dans laquelle A' a la signification indiquée ci-dessus, produits de formule (D) ou produits de formule (IV) tels que définis ci-dessus que l'on fait réagir avec une diamine de formule (V) :



dans laquelle A1', A2', A3' et A4' ont les significations indiquées à la revendication 1 respectivement pour A1, A2, A3 et A4, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

pour obtenir un produit de formule (IA') :

dans laquelle A5' a la signification indiquée à la



revendication 1 pour A5 dans laquelle les éventuelles  
fonctions réactives sont éventuellement protégées par des  
groupements protecteurs, et A1', A2', A3' et A4' ont les  
significations indiquées ci-dessus,

produits de formules (IA') qui peuvent être des produits  
de formule (IA) et que, pour obtenir des ou d'autres pro-  
duits de formule (IA), l'on peut soumettre, si désiré et  
si nécessaire, dans un ordre quelconque à l'une ou plu-  
sieurs des réactions de transformations choisis parmi les  
réactions a) à k) définies à la revendication 8,  
lesdits produits de formule (IA) ainsi obtenus étant sous  
toutes les formes isomères possibles racémiques,  
énantiomères et diastéréoisomères.

22) A titre de médicaments, les produits de formule (I)  
telle que définie à l'une quelconque des revendications 1  
à 16 ainsi que les sels d'addition avec les acides miné-  
raux et organiques ou avec les bases minérales et organi-  
ques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de  
formule (I).

23) A titre de médicaments, les produits de formule (I)  
telle que définie à l'une quelconque des revendications  
17 à 19, ainsi que les sels d'addition avec les acides  
minéraux et organiques ou avec les bases minérales et  
organiques pharmaceutiquement acceptables desdits  
produits de formule (I).

24) Compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des produits de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 19 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit  
5 ou un prodrug de ce produit et un support pharmaceutiquement acceptable.

25) Utilisation des produits de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 19 ou de sels pharmaceutiquement acceptables de ces produits pour  
10 la préparation d'un médicament destiné à l'inhibition de l'activité d'une protéine kinase.

26) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 19 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à  
15 la prévention d'une maladie caractérisée par le dérèglement de l'activité d'une protéine kinase.

27) Utilisation selon la revendication 25 dans laquelle la protéine kinase est une protéine tyrosine kinase.

28) Utilisation telle que définie à la revendication 25  
20 dans laquelle la protéine kinase est choisie dans le groupe suivant : FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, flt-1, IGF-1R, KDR, PDGFR, tie2 et VEGFR.

29) Utilisation telle que définie à la revendication 25 dans laquelle la protéine kinase est KDR.

25 30) Utilisation telle que définie à la revendication 25 dans laquelle la protéine kinase est tie2.

31) Utilisation telle que définie à la revendication 25 dans laquelle la protéine kinase est dans une culture cellulaire.

30 32) Utilisation telle que définie à la revendication 25 dans laquelle la protéine kinase est dans un mammifère.

33) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 19 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe  
5 suivant : troubles de la prolifération de vaisseaux sanguins, troubles fibrotiques, troubles de la prolifération de cellules 'mesangial', désordres métaboliques, allergies, asthmes, thromboses, maladies du système nerveux, rétinopathie, psoriasis, arthrite  
10 rhumatoïde, diabète, dégénérescence musculaire et cancers.

34) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 19 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à  
15 la prévention d'une maladie choisie dans le groupe suivant : troubles de la prolifération de vaisseaux sanguins, troubles fibrotiques, troubles de la prolifération de cellules 'mesangial', rétinopathie, psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabète, dégénérescence  
20 musculaire et cancers.

35) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 19 pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement de maladies liées à une angiogénèse non  
25 contrôlée.

36) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 19 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de maladies en oncologie.

30 37) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 19 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de cancers.

38) Utilisation selon la revendication 36 destinée au traitement de tumeurs solides.

39) Utilisation selon la revendication 37 ou 38 destinée au traitement de cancers résistant à des agents  
5 cytotoxiques.

40) Utilisation selon la revendication 37 ou 38 destinée au traitement de cancers du sein, de l'estomac, des ovaires, du colon, du poumon, du cerveau, du larynx, du système lymphatique, du tractus génito-urinaire incluant  
10 vessie et prostate, de cancers des os et du pancréas

41) Utilisation selon la revendication 37 ou 38 destinée au traitement de cancers du sein, du colon ou du poumon.

42) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 19, pour la préparation de  
15 médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers.

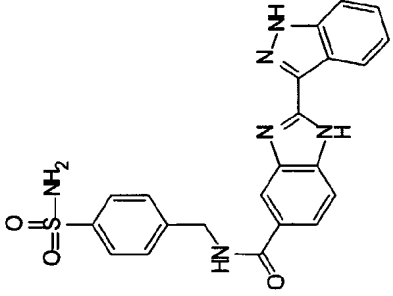
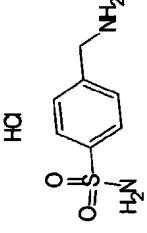
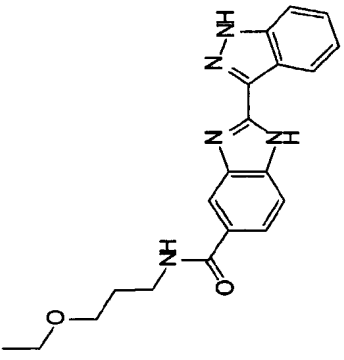

43) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 19, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers seul ou en en association.

20 44) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 19 comme inhibiteurs de kinases.

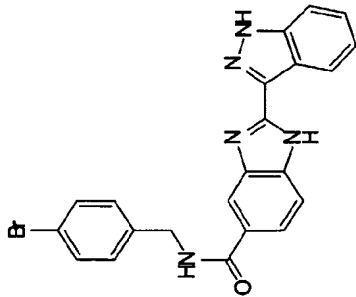
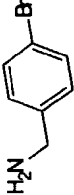
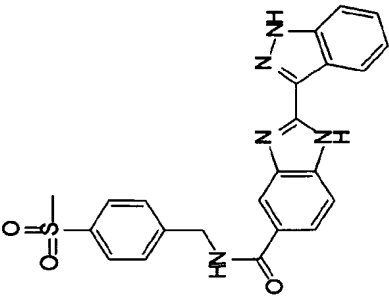
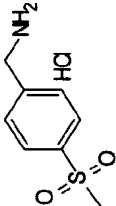
45) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 19 comme inhibiteurs de  
25 KDR.

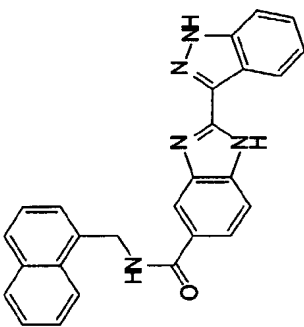
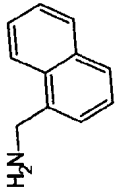
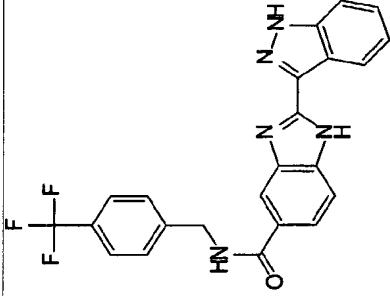
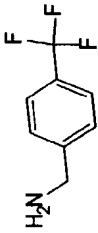
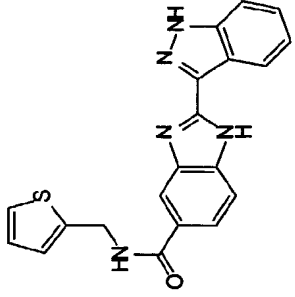
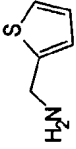
46) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 19 comme inhibiteurs de tie2.

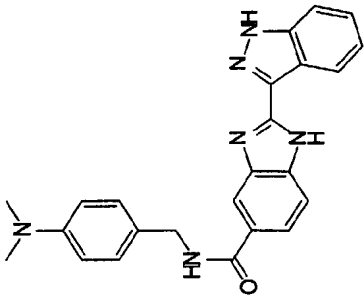
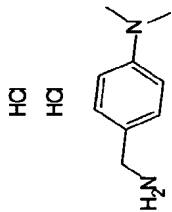
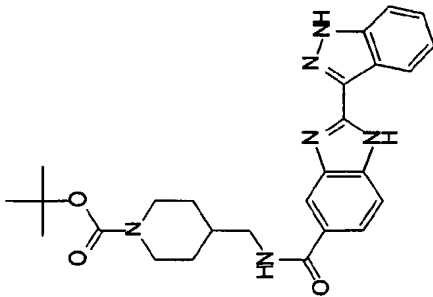
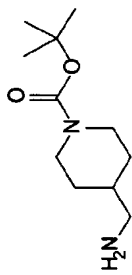
FIGURE 1

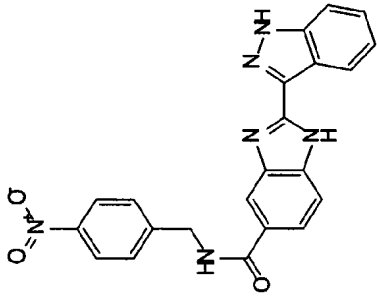
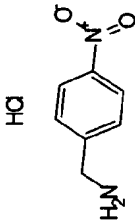
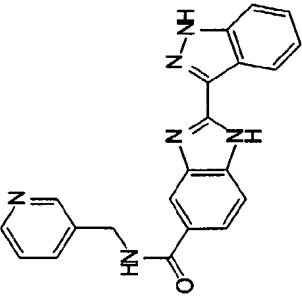
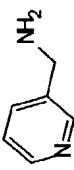
Exemple N°	CHEMISTRY	RNH2 ou RB(OH)2	Molecular Formula	MW	MS Characteristic Method	retention time	Nomenclature
28			C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	446,49	447, [M+H] <sup>+</sup>	2,77	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 2,4-dichloro-benzylamide
29			C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	363,42	364, [M+H] <sup>+</sup>	2,8	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (3-ethoxy-propyl)-amide

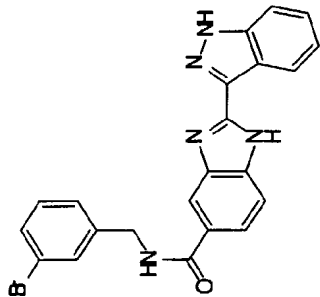
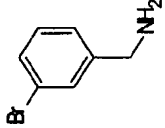
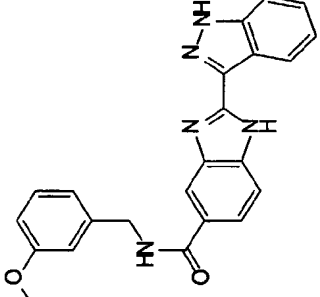
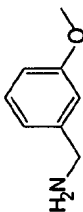


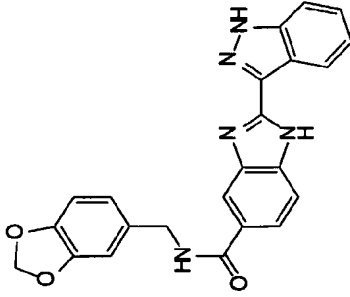
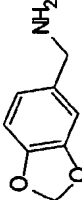
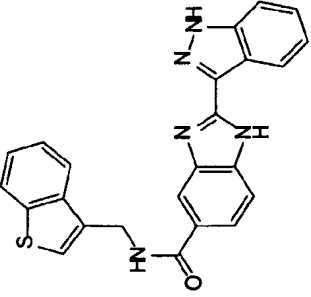
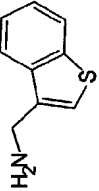
30			C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>5</sub> O	446,31	447, [M+H] <sup>+</sup>	3,35	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 4-bromomethylbenzylamide
31			C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	445,50	446, [M+H] <sup>+</sup>	2,81	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 4-methanesulfonylmethylbenzylamide

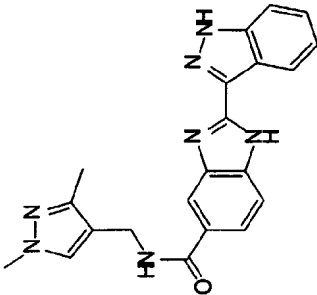
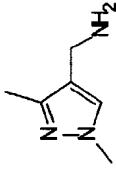
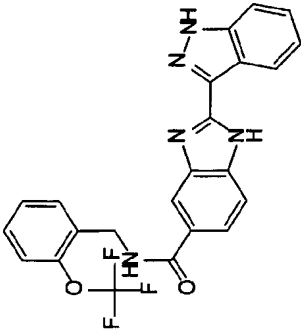
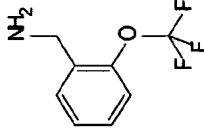
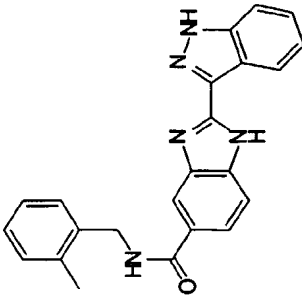
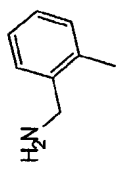
32			C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O	417,47	418 , [M+H] <sup>+</sup>	3,38	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (naphthalen-1-ylmethyl)-amide
33			C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O	435,41	436 , [M+H] <sup>+</sup>	3,41	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 4-trifluoromethylbenzylamide
34			C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	373,44	374 , [M+H] <sup>+</sup>	3,01	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (thiophen-2-ylmethyl)-amide

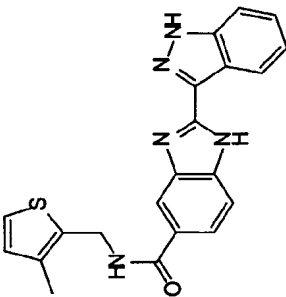
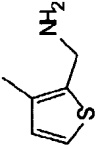
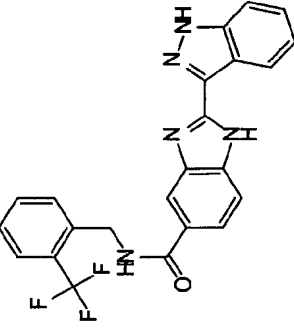
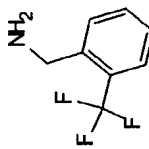
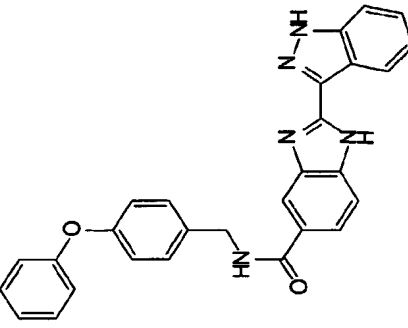
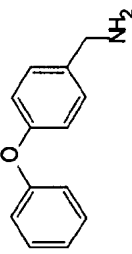
35			C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O	410,48	411, [M+H] <sup>+</sup>	2,49	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 4-dimethylamino-benzylamide
36			C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	474,56	475, [M+H] <sup>+</sup>	3,31	4-([2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carbonyl]-amino)-methyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

37			C22H16N6O3	412,41	413 , [M+H] <sup>+</sup>	3,14	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 4-nitrobenzylamide
38			C21H16N6O	368,40	369 , [M+H] <sup>+</sup>	2,39	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide

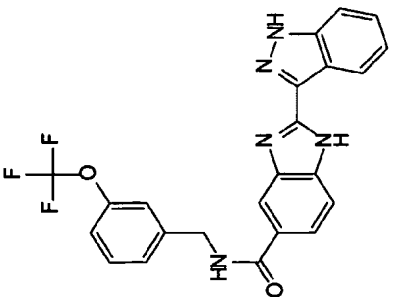
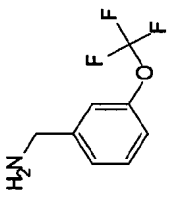
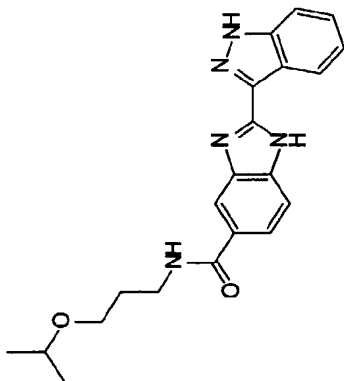
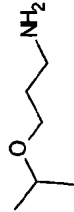
39			C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>5</sub> O	446,31	447 , [M+H] <sup>+</sup>	3,36	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 3-bromobenzylamide
40			C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	397,44	398 , [M+H] <sup>+</sup>	3,1	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 3-methoxybenzylamide

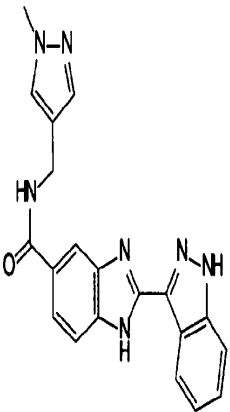
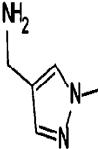
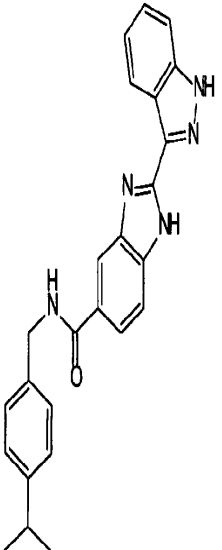
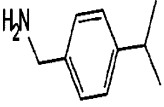
41			C23H17N5O3	411,42	412, [M+H] <sup>+</sup>	3,07	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amide
42			C24H17N5OS	423,50	424, [M+H] <sup>+</sup>	3,42	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-amide

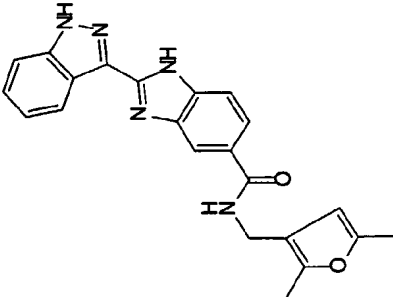
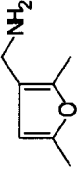
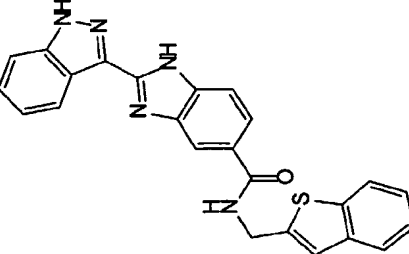
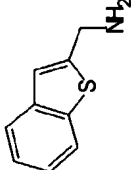
43			C21H19N7O	385,43	386 , [M+H] <sup>+</sup>	2,59	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-amide
44			C23H16F3N5O2	451,41	452 , [M+H] <sup>+</sup>	3,44	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 2-trifluoromethoxybenzylamide
45			C23H19N5O	381,44	382 , [M+H] <sup>+</sup>	3,21	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 2-methylbenzylamide

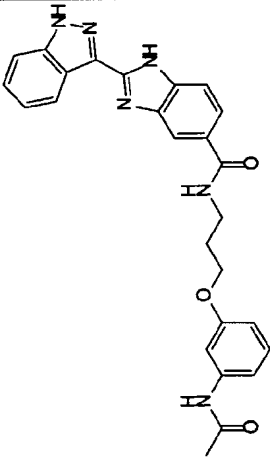
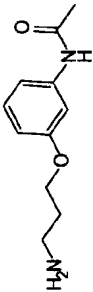
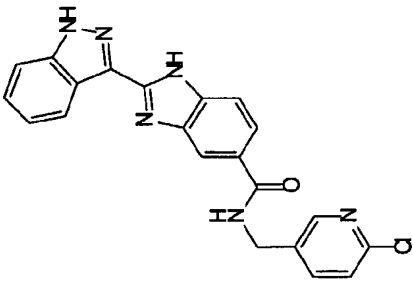
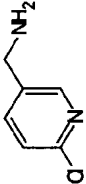
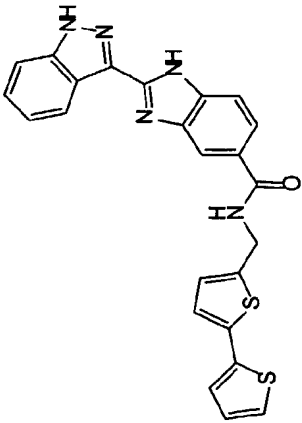
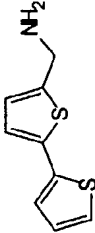
46			C21H17N5OS	387,46	388 , [M+H] <sup>+</sup>	3,16	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (3-methyl-thiophen-2-ylmethyl)-amide
47			C23H16F3N5O	435,41	436 , [M+H] <sup>+</sup>	3,38	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 2-trifluoromethyl-benzylamide
48			C28H21N5O2	459,51	460 , [M+H] <sup>+</sup>	3,56	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 4-phenoxy-benzylamide

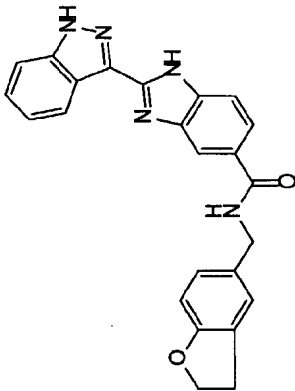
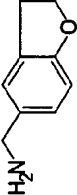
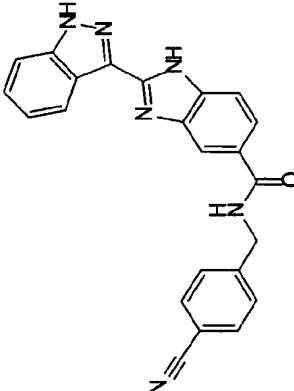
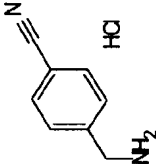


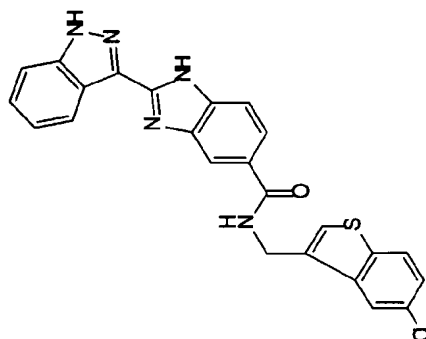
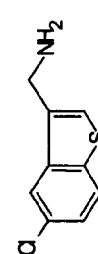
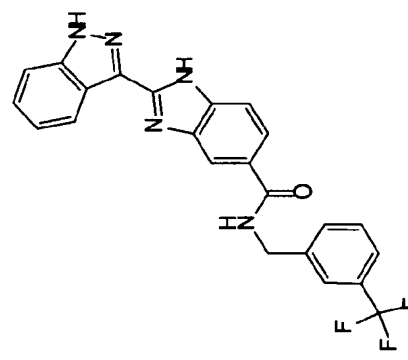
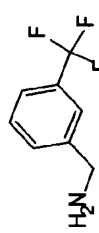
49			C23H16F3N5O2	451,41	452, [M+H] <sup>+</sup>	3,46	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 3-trifluoromethoxybenzylamide
50			C21H23N5O2	377,45	378, [M+H] <sup>+</sup>	2,94	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (3-isopropoxy-phenyl)-amide

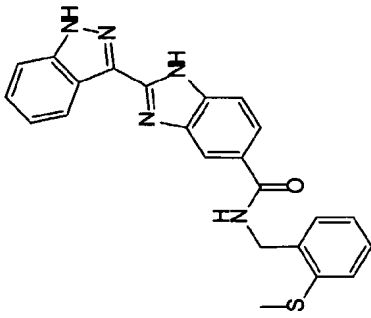
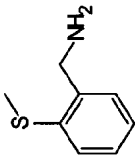
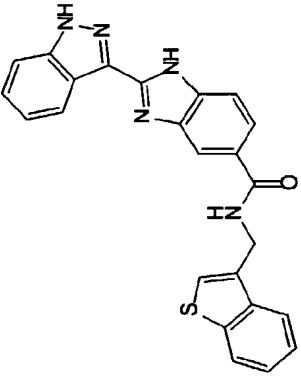
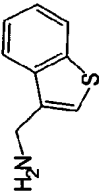
51			C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>7</sub> O	371,40	372	[M+H] <sup>+</sup>	2,56	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-amide
52			C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O	409,49	410	[M+H] <sup>+</sup>	3,51	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 4-isopropyl-benzylamide

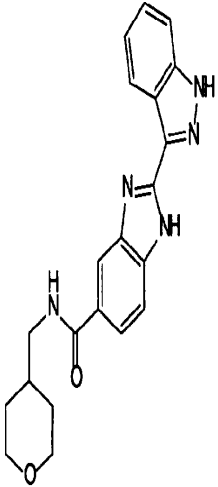
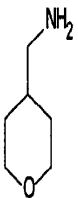
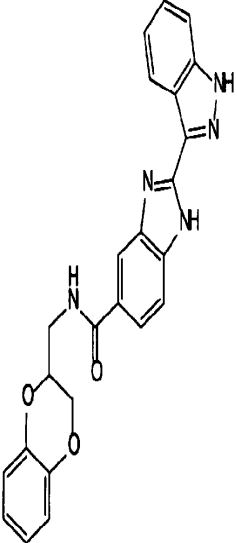
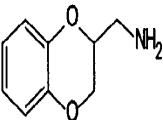
53			C22H19N5O2	385,43	386	[M+H] <sup>+</sup>	3,19	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (2,5-dimethyl-furan-3-ylmethyl)-amide
54			C24H17N5OS	423,50	424	[M+H] <sup>+</sup>	3,38	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-amide

55			C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	468,52	469	[M+H] <sup>+</sup>	2,92	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid [3-(3-acetylamino-phenoxy)-propyl]-amide
56			C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>6</sub> O	402,84	403	[M+H] <sup>+</sup>	2,92	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-amide
57			C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> OS <sub>2</sub>	455,56	456	[M+H] <sup>+</sup>	3,47	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid ([2,2'-bithiophenyl-5-ylmethyl)-amide

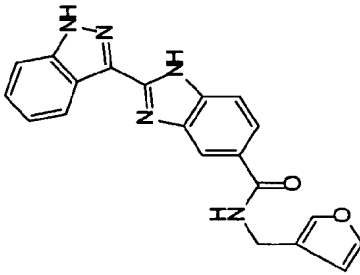
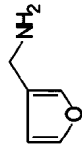
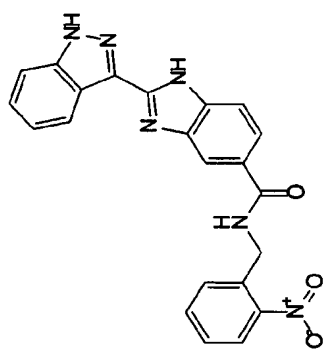
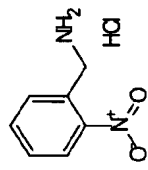
58			C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	409,45	410, [M+H] <sup>+</sup>	3,07	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (2,3-dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-amide
59			C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O	392,42	393, [M+H] <sup>+</sup>	3,03	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 4-cyanophenylamide

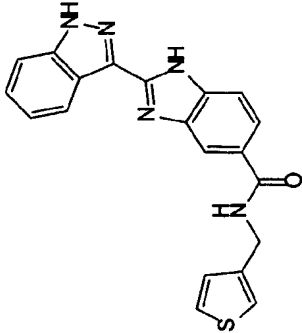
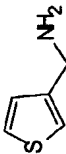
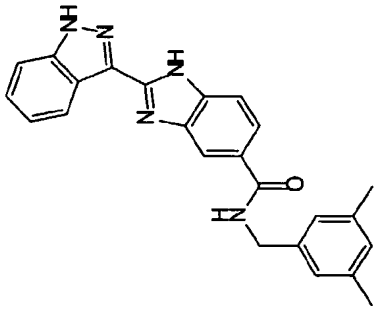
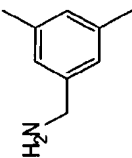
60			C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	457,94	458 , [M+H] <sup>+</sup>	3,55	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (5-chloro-benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-amide
61			C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O	435,41	436 , [M+H] <sup>+</sup>	3,41	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 3-trifluoromethylbenzylamide

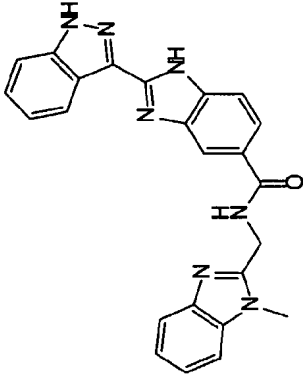
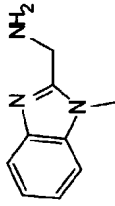
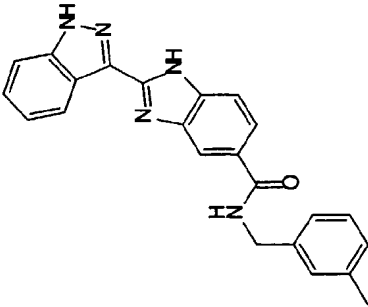
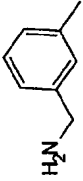
62			C23H19N5OS	413,50	414, [M+H] <sup>+</sup>	3,26	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 2-methylsulfanylbenzylamide
63			C24H17N5OS	423,50	424, [M+H] <sup>+</sup>	3,38	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-amide

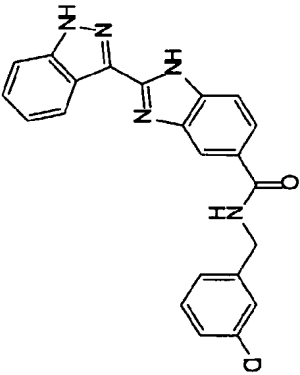
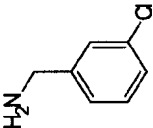
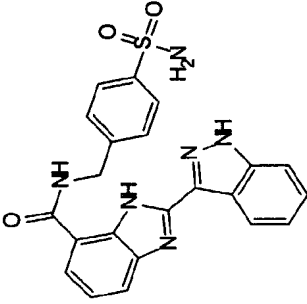
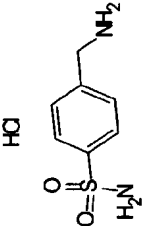
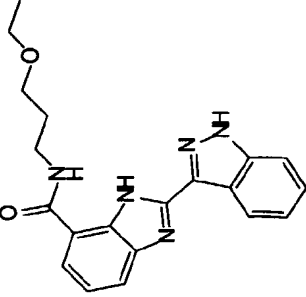

64			C21H21N5O2	375,43	376, [M+H] <sup>+</sup>	2,65	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide
65			C24H19N5O3	425,45	426, [M+H] <sup>+</sup>	3,28	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-amide

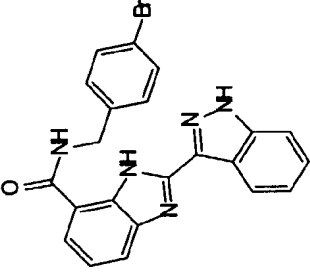
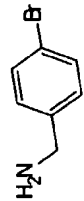
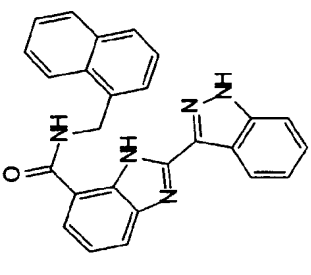
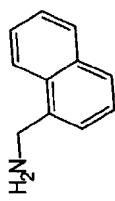
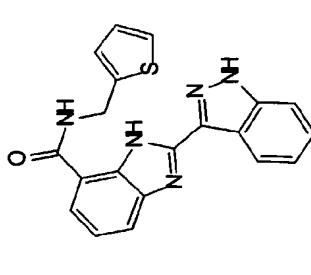



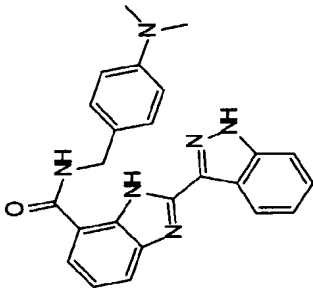
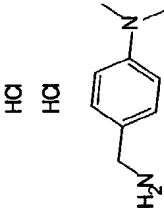
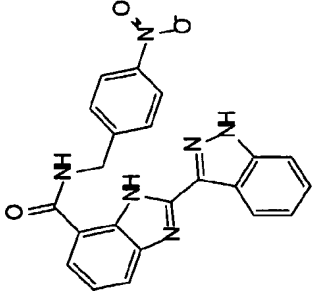
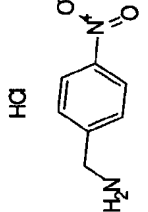
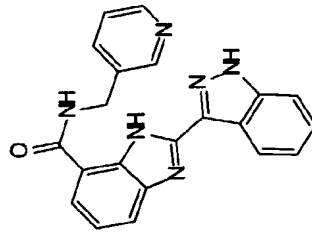
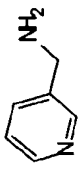
66			C20H15N5O2	357,37	358 , [M+H] <sup>+</sup>	2,92	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (furan-3-ylmethyl)-amide
67			C22H16N6O3	412,41	413 , [M+H] <sup>+</sup>	3,14	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 2-nitrobenzylamide

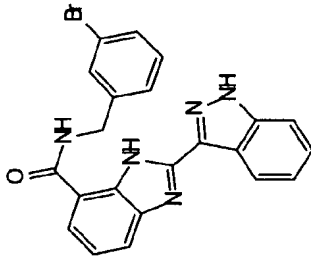
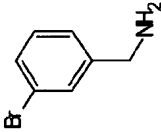
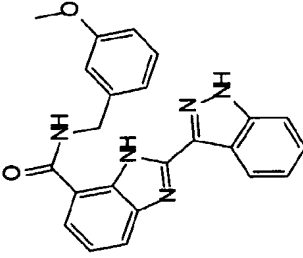
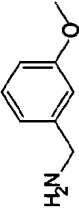
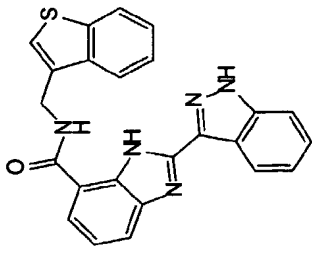
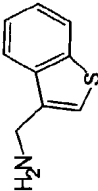
68			C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	373,44	374	[M+H] <sup>+</sup>	3,03	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (thiophen-3-ylmethyl)-amide
69			C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O	395,47	396	[M+H] <sup>+</sup>	3,37	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 3,5-dimethyl-benzylamide

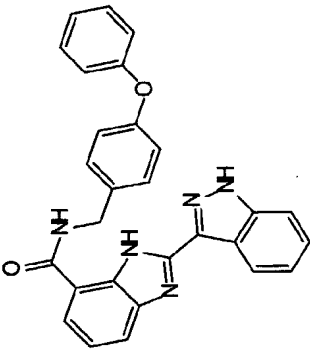
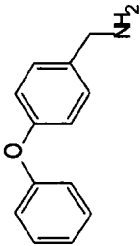
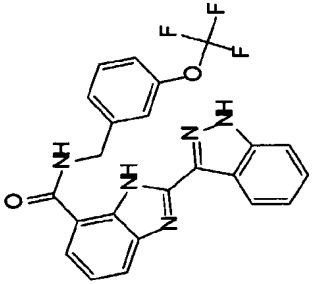
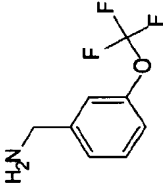
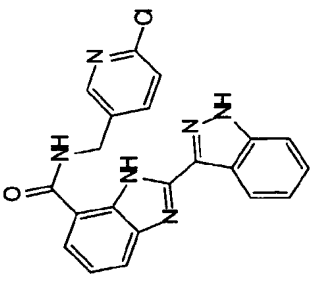
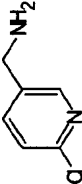
70			C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> N <sub>7</sub> O	421,46	422	[M+H] <sup>+</sup>	2,61	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-amide
71			C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O	381,44	382	[M+H] <sup>+</sup>	3,24	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 3-methyl-benzylamide

72			C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>5</sub> O	401,86	402, [M+H] <sup>+</sup>	3,29	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzotriazole-5-carboxylic acid 3-chlorobenzylamide
73			C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	446,49	447, [M+H] <sup>+</sup>	3,07	2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzotriazole-4-carboxylic acid 4-sulfamoyl-benzylamide
74			C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	363,42	364, [M+H] <sup>+</sup>	3,45	2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzotriazole-4-carboxylic acid (3-ethoxy-propyl)-amide

75			C22H16BrN5O	446,31	447	[M+H] <sup>+</sup>	4,38	2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazole-4-carboxylic acid 4-bromobenzylamide
76			C26H19N5O	417,47	418	[M+H] <sup>+</sup>	4,4	2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazole-4-carboxylic acid (naphthalen-1-ylmethyl)-amide
77			C20H15N5OS	373,44	374	[M+H] <sup>+</sup>	3,93	2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazole-4-carboxylic acid (thiophen-2-ylmethyl)-amide

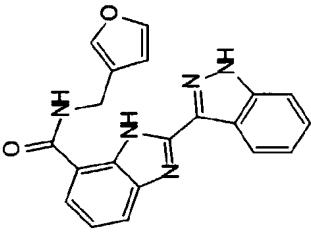
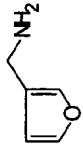
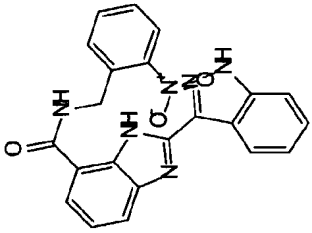
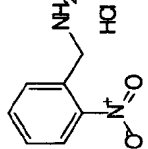
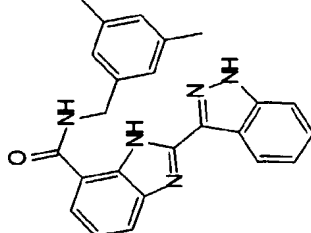
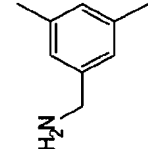
78			C24H22N6O	410,48	411, [M+H] <sup>+</sup>	2,93	2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazole-4-carboxylic acid 4-dimethylamino-benzylamide
79			C22H16N6O3	412,41	413, [M+H] <sup>+</sup>	3,87	2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazole-4-carboxylic acid 4-nitro-benzylamide
80			C21H16N6O	368,40	369, [M+H] <sup>+</sup>	2,4	2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazole-4-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide

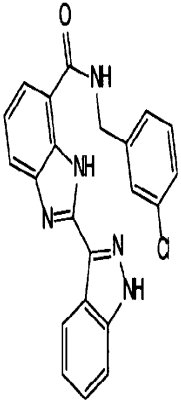
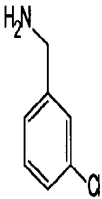
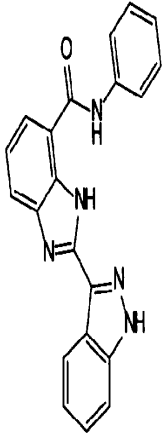
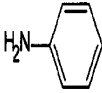
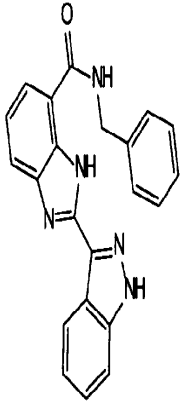
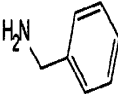
81			C22H16BrN5O	446,31	447 , [M+H] <sup>+</sup>	4,18	2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazole-4-carboxylic acid 3-bromo-benzylamide
82			C23H19NO2	397,44	398 , [M+H] <sup>+</sup>	3,95	2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazole-4-carboxylic acid 3-methoxy-benzylamide
83			C24H17N5OS	423,50	424 , [M+H] <sup>+</sup>	4,68	2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazole-4-carboxylic acid (benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-amide

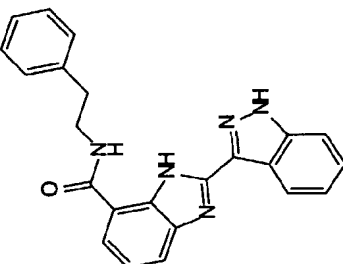
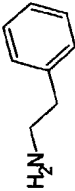
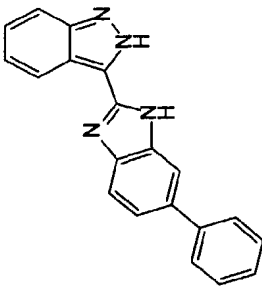
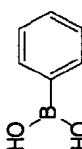
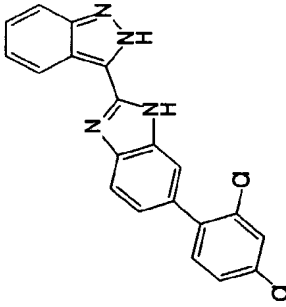
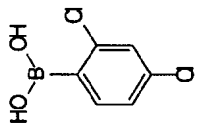
84			C <sub>28</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	459,51	460, [M+H] <sup>+</sup>	4,55	2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazole-4-carboxylic acid 4-phenoxy-benzylamide
85			C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	451,41	452, [M+H] <sup>+</sup>	4,43	2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazole-4-carboxylic acid 3-trifluoromethoxy-benzylamide
86			C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>6</sub> O	402,84	403, [M+H] <sup>+</sup>	3,9	2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazole-4-carboxylic acid (6-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-amide

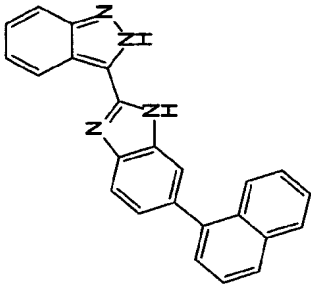
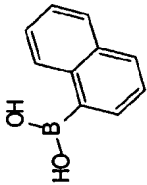
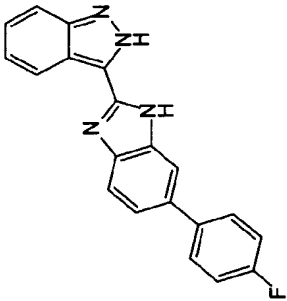
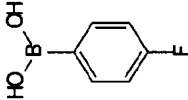
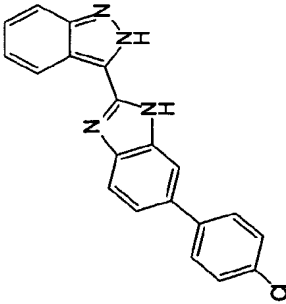
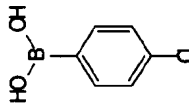


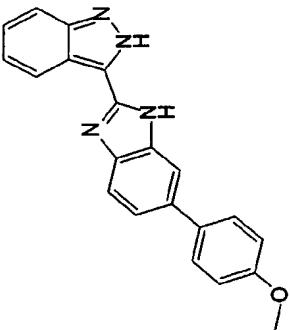
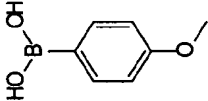
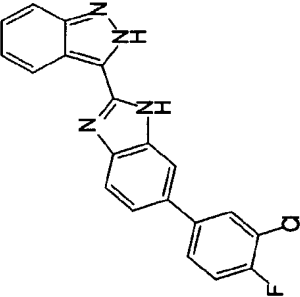
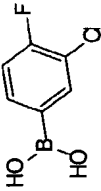
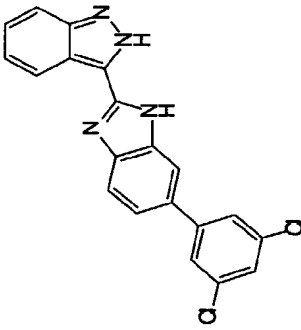
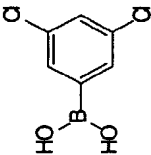
87			C24H19N5O2	409,45	410, [M+H] <sup>+</sup>	3,9	2-((1H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazole-4-carboxylic acid (2,3-dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-amide
88			C23H16F3N5O	435,41	436, [M+H] <sup>+</sup>	4,3	2-((1H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazole-4-carboxylic acid 3-trifluoromethyl-benzylamide
89			C23H19N5OS	413,50	414, [M+H] <sup>+</sup>	3,98	2-((1H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazole-4-carboxylic acid 2-methylsulfanyl-benzylamide

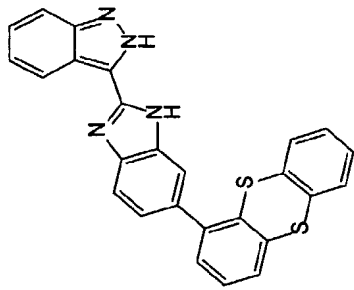
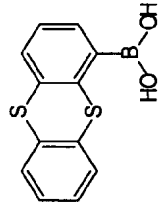
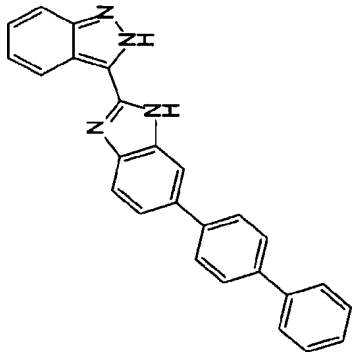
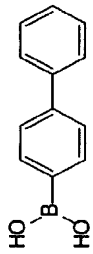
90			C20H15N5O2	357,37	358, [M+H] <sup>+</sup>	3,68	2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazole-4-carboxylic acid (furan-3-ylmethyl)-amide
91			C22H16N6O3	412,41	413, [M+H] <sup>+</sup>	3,95	2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazole-4-carboxylic acid 2-nitrobenzylamide
92			C24H21N5O	395,47	396, [M+H] <sup>+</sup>	4,45	2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazole-4-carboxylic acid 3,5-dimethylbenzylamide

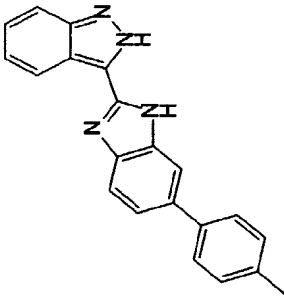
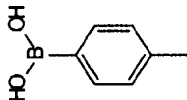
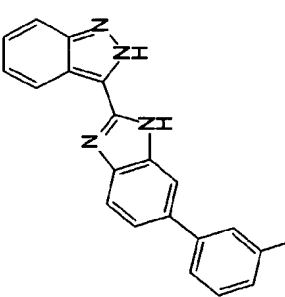
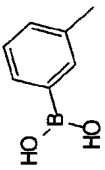
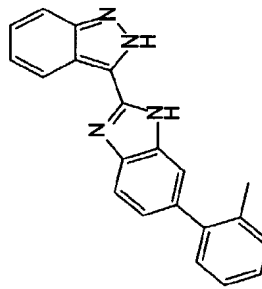
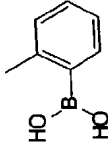
93			C22H16ClN5O	401,86	402	[M+H] <sup>+</sup>	5,03	2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazole-4-carboxylic acid 3-chlorobenzylamide
94			C21H15N5O	353,38	354	[M+H] <sup>+</sup>	4,27	2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazole-4-carboxylic acid phenylamide
95			C22H17N5O	367,41	368	[M+H] <sup>+</sup>	3,94	2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazole-4-carboxylic acid benzylamide

96			C23H19N5O	381,44	382	[M+H] <sup>+</sup>	4,01	2-(1H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazole-4-carboxylic acid phenethyl-amide
97			C20H14N4	310,36	311	[M+H] <sup>+</sup>	3,14	3-(6-Phenyl-1H-benzimidazol-2-yl)-2H-indazole
98			C20H12Cl2N4	379,25	379	[M+H] <sup>+</sup>	3,63	3-[6-(2,4-Dichloro-phenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2H-indazole

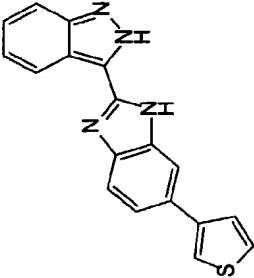
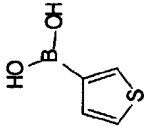
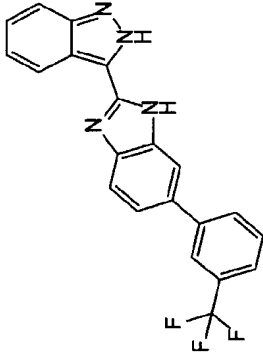
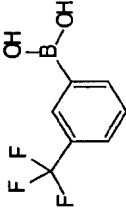
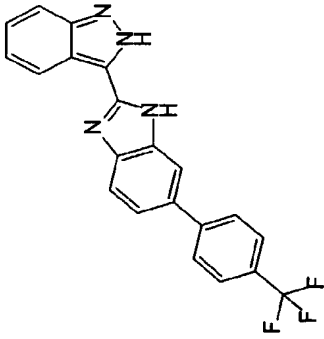
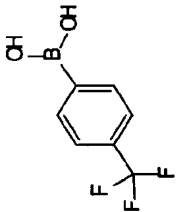
99			C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub>	360,42	361	[M+H] <sup>+</sup>	3,51	3-(6-Naphthalen-1-yl)- 1H-benzimidazol-2-yl)- 2H-indazole
100			C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>4</sub>	328,35	329	[M+H] <sup>+</sup>	3,21	3-[6-(4-Fluoro-phenyl)- 1H-benzimidazol-2-yl]- 2H-indazole
101			C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub>	344,805	345	[M+H] <sup>+</sup>	3,44	3-[6-(4-Chloro-phenyl)- 1H-benzimidazol-2-yl]- 2H-indazole

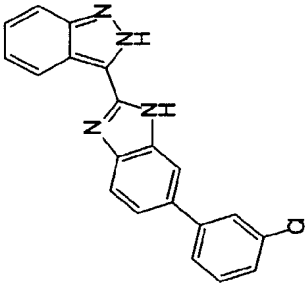
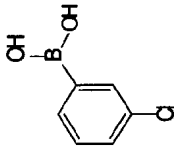
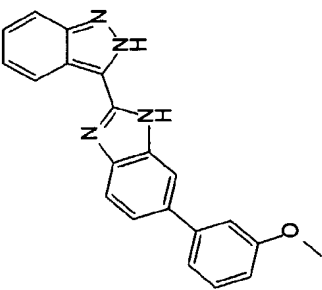
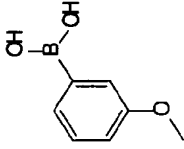
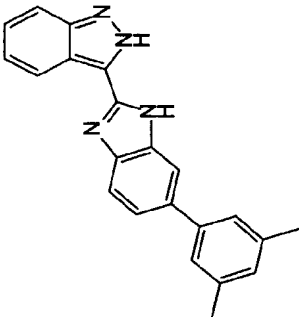
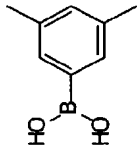
102			C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O	340,386	341	[M+H] <sup>+</sup>	3,14	3-[6-(4-Methoxy-phenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2H-indazole
103			C <sub>20</sub> H <sub>12</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>4</sub>	362,795	362	[M+H] <sup>+</sup>	3,51	3-[6-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2H-indazole
104			C <sub>20</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub>	379,25	8-38	[M+H] <sup>+</sup>	3,81	3-[6-(3,5-Dichloro-phenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2H-indazole

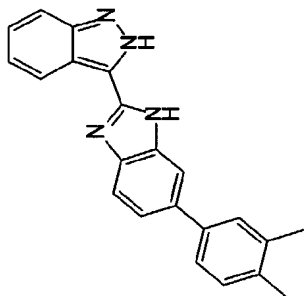
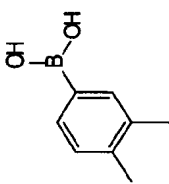
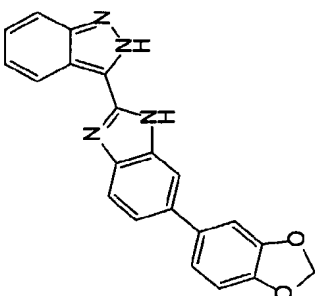
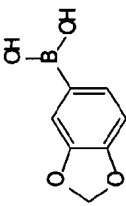
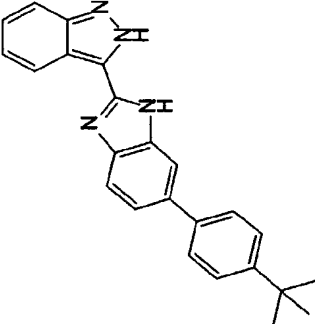
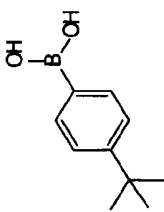
105			C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	448,57	449	[M+H] <sup>+</sup>	3,91	3-(6-Thianthren-1-yl)- 1H-benzimidazol-2-yl)- 2H-indazole
106			C <sub>26</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub>	386,458	387	[M+H] <sup>+</sup>	3,78	3-(6-Biphenyl-4-yl)-1H- benzimidazol-2-yl)-2H- indazole

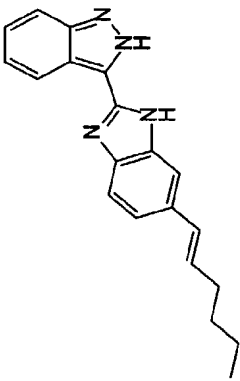
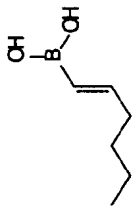
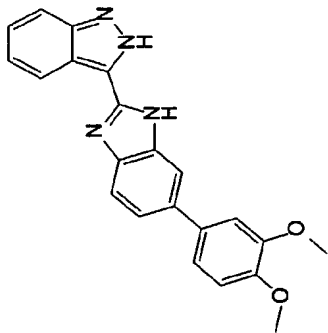
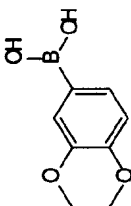
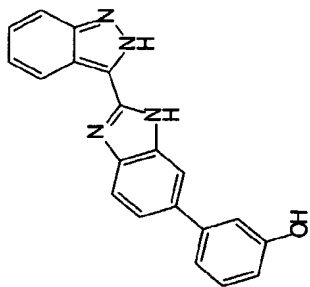
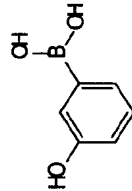
107			C21H16N4	324,387	324	[M]	3,38	3-(6-p-Tolyl-1H-benzimidazol-2-yl)-2H-indazole
108			C21H16N4	324,387	325	[M+H] <sup>+</sup>	3,41	3-(6-m-Tolyl-1H-benzimidazol-2-yl)-2H-indazole
109			C21H16N4	324,387	325	[M+H] <sup>+</sup>	3,41	3-(6-o-Tolyl-1H-benzimidazol-2-yl)-2H-indazole

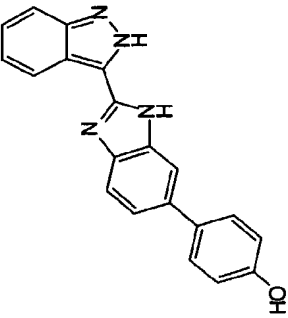
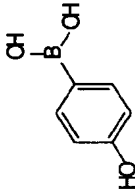
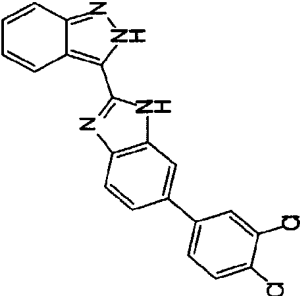
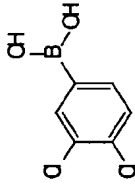
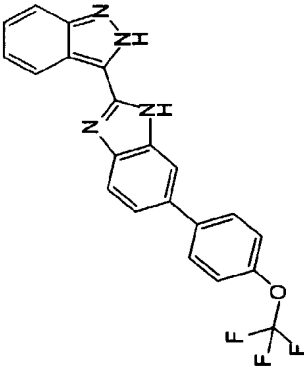
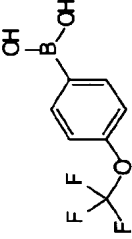


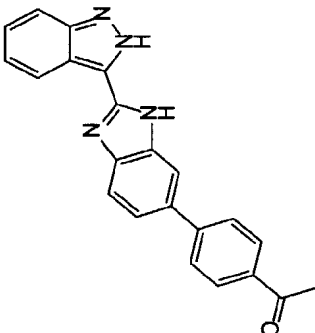
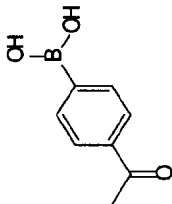
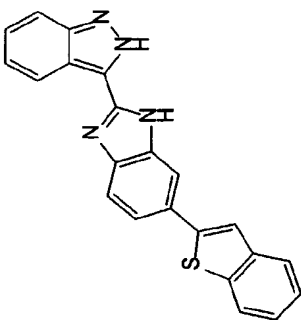
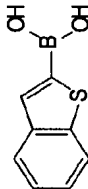
110			C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> S	316,386	317	[M+H] <sup>+</sup>	3,13	3-(6-Thiophen-3-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-2H-indazole
111			C <sub>21</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	378,357	379	[M+H] <sup>+</sup>	3,65	3-[6-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2H-indazole
112			C <sub>21</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	378,357	379	[M+H] <sup>+</sup>	3,68	3-[6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2H-indazole

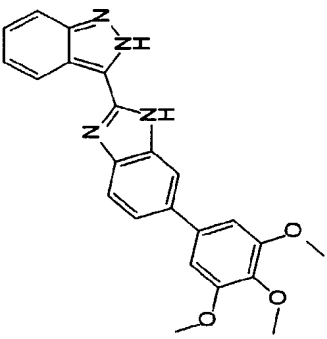
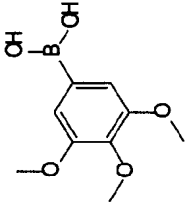
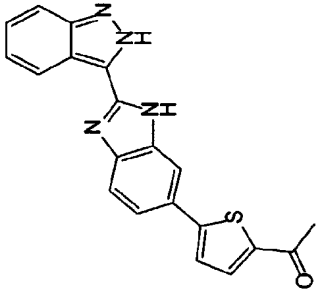
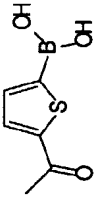
113			C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub>	344, 805	345	[M+H] <sup>+</sup>	3, 55	3-[6-(3-Chloro-phenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2H-indazole
114			C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O	340, 386	341	[M+H] <sup>+</sup>	3, 41	3-[6-(3-Methoxy-phenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2H-indazole
115			C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub>	338, 414	339	[M+H] <sup>+</sup>	3, 39	3-[6-(3,5-Dimethyl-phenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2H-indazole

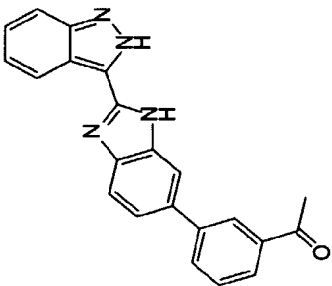
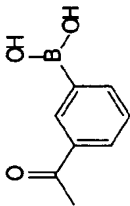
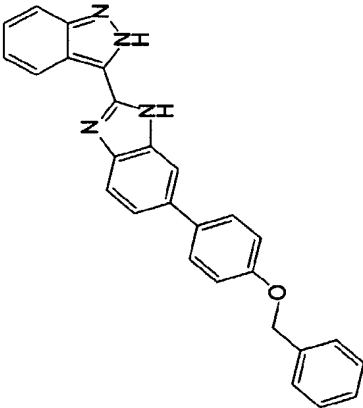
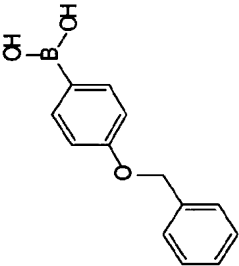
116			C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub>	338,414	339	[M+H] <sup>+</sup>	3,55	3-[6-(3,4-Dimethyl-phenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2H-indazole
117			C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	354,369	354	[M]	3,18	3-(6-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-2H-indazole
118			C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub>	366,468	367	[M+H] <sup>+</sup>	3,95	3-[6-(4-tert-Butyl-phenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2H-indazole

119			C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub>	316,408	317	[M+H] <sup>+</sup>	3,72	3-(6-Hex-1-enyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-2H-indazole
120			C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	370,412	371	[M+H] <sup>+</sup>	3,00	3-[6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2H-indazole
121			C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O	326,359	327	[M+H] <sup>+</sup>	2,92	3-[2-(2H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazol-5-yl]-phenol

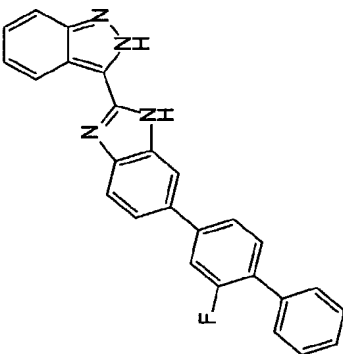
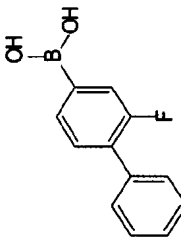
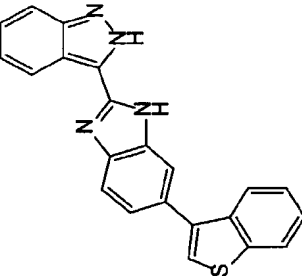
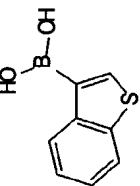
122			C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O	326,359	327	[M+H] <sup>+</sup>	2,84	4-((2H-indazol-3-yl)-3H-benzimidazol-5-yl)phenol
123			C <sub>20</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub>	379,25	378	[M+H] <sup>+</sup>	3,82	3-((3,4-Dichlorophenyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-2H-indazole
124			C <sub>21</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O	394,356	395	[M+H] <sup>+</sup>	3,72	3-((4-(Trifluoromethoxyphenyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-2H-indazole

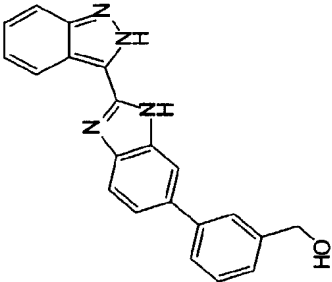
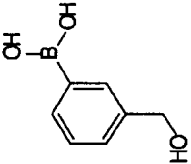
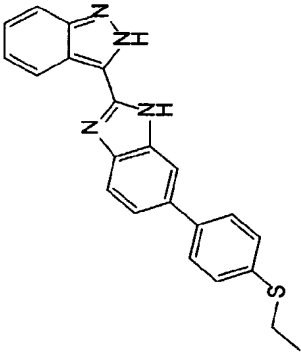
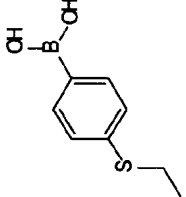
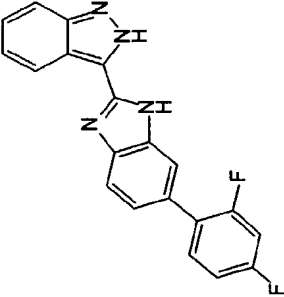
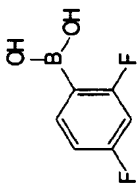
125			C22H16N4O	352, 397	353	[M+H] <sup>+</sup>	3,08	1-{4-[2-(2H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazol-5-yl]-phenyl}-ethanone
126			C22H14N4S	366, 446	367	[M+H] <sup>+</sup>	3,82	3-(6-Benzo[b]thiophen-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)-2H-indazole

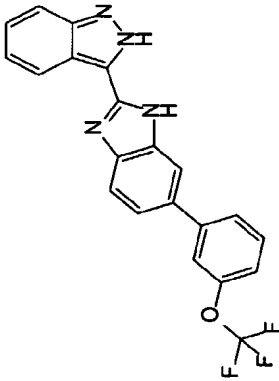
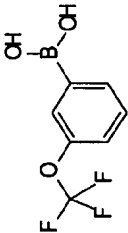
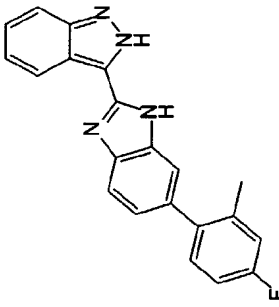
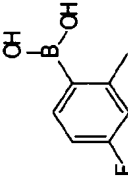
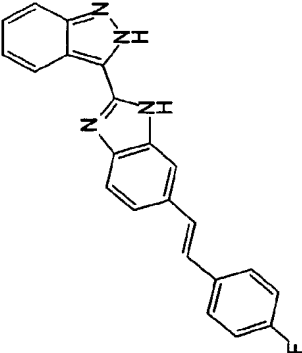
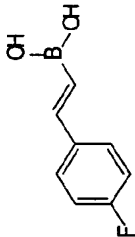
127			C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	400,438 401	[M+H] <sup>+</sup>	3,02	3-[6-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]-2H-indazole
128			C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	358,423 359	[M+H] <sup>+</sup>	3,09	1-[5-[2-(2H-Indazol-3-yl)-3H-benzoimidazol-5-yl]-thiophen-2-yl]-ethanone

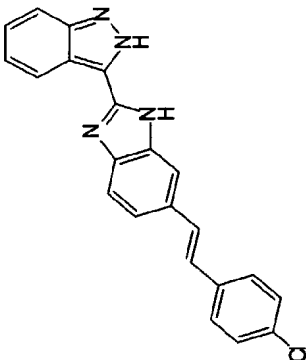
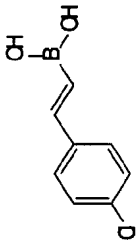
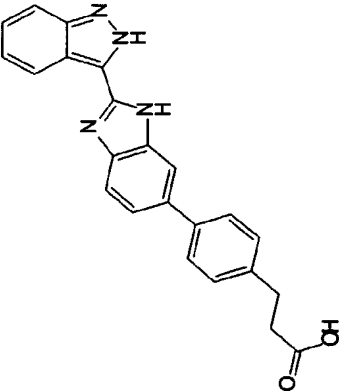
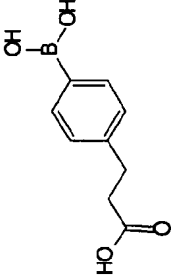
129			C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O	352, 397	353	[M+H] <sup>+</sup>	3, 05	1-{3-[2-(2H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazol-5-yl]-phenyl}-ethanone
130			C <sub>27</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O	416, 484	417	[M+H] <sup>+</sup>	3, 75	3-[6-(4-Benzyloxy-phenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2H-indazole

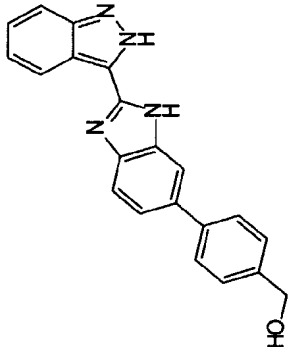
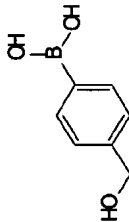
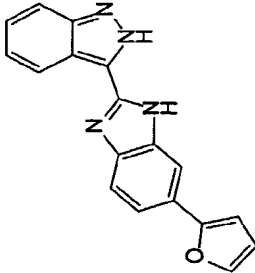
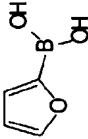
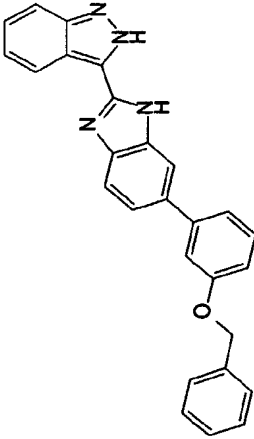
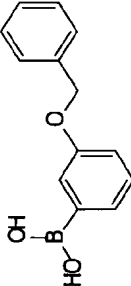


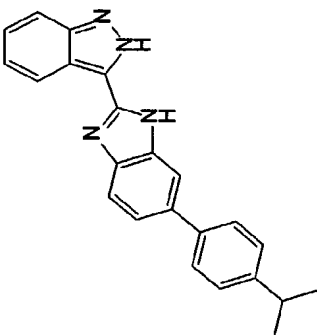
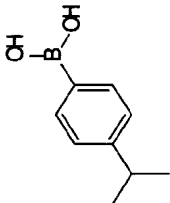
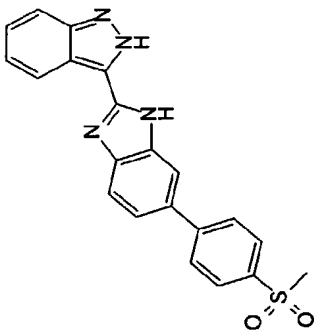
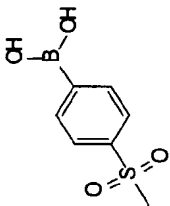
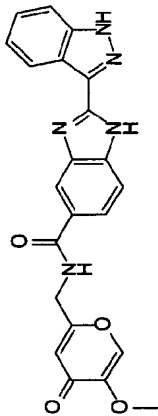
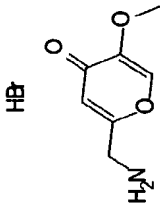
131			C <sub>26</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>4</sub>	404,448	405	[M+H] <sup>+</sup>	4,02	3-[6-(2-Fluoro-biphenyl-4-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2H-indazole
132			C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S	366,446	367	[M+H] <sup>+</sup>	3,55	3-(6-Benzol[b]thiophen-3-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-2H-indazole

133			C21H16N4O	340, 386	341	[M+H] <sup>+</sup>	2,79	{3-[2-(2H-indazol-3-yl)-3H-benzimidazol-5-yl]-phenyl}-methanol
134			C22H18N4S	370, 478	371	[M+H] <sup>+</sup>	3,62	3-[6-(4-Ethylsulfanyl-phenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2H-indazole
135			C20H12F2N4	346, 34	347	[M+H] <sup>+</sup>	3,29	3-[6-(2,4-Difluoro-phenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2H-indazole

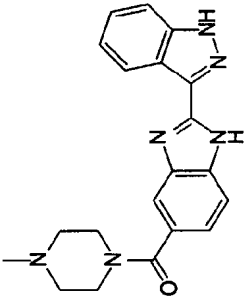
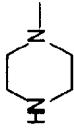
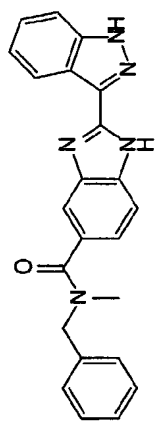
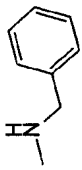
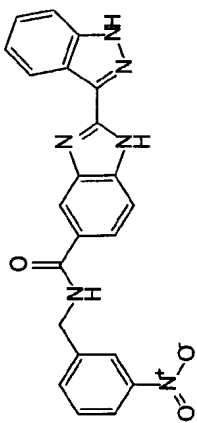
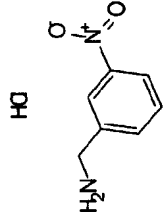
136			C <sub>21</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O	394,356	395	[M+H] <sup>+</sup>	3,66	3-[6-(3-Trifluoromethoxyphenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2H-indazole
137			C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>4</sub>	342,377	343	[M+H] <sup>+</sup>	3,36	3-[6-(4-Fluoro-2-methylphenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2H-indazole
138			C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>4</sub>	354,388	355	[M+H] <sup>+</sup>	3,49	3-[6-[2-(4-Fluorophenyl)-vinyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-2H-indazole

139			C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>4</sub>	370,843	371	[M+H] <sup>+</sup>	3,76	3-(6-((4-Chloro-phenyl)-vinyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-2H-indazole
140			C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	382,423	383	[M+H] <sup>+</sup>	3,03	3-(4-((2-H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazol-5-yl)-phenyl)-propanoic acid

141			C21H16N4O	340,386	341	[M+H] <sup>+</sup>	2,72	{4-[2-(2H-Indazol-3-yl)-3H-benzimidazol-5-yl]-phenyl}-methanol
142			C18H12N4O	300,321	301	[M+H] <sup>+</sup>	3,02	3-(6-Furan-2-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-2H-indazole
143			C27H20N4O	416,484	417	[M+H] <sup>+</sup>	3,93	3-[6-(3-Benzyloxy-phenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2H-indazole

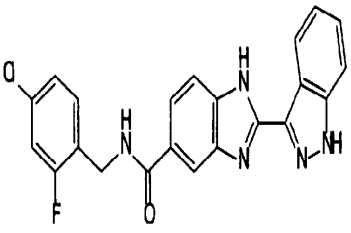
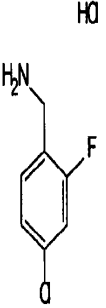
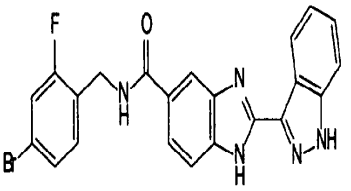
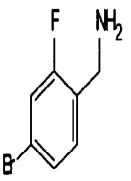
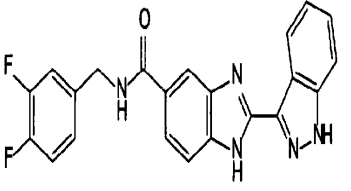
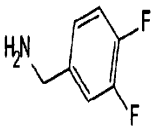
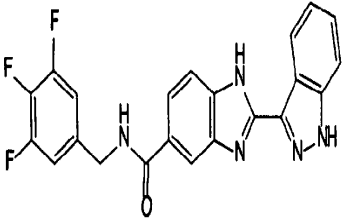
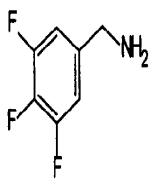
144			C23H20N4	352,441	353	[M+H] <sup>+</sup>	3,88	3-[6-(4-isopropyl-phenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2H-indazole
145			C21H16N4O2S	388,449	389	[M+H] <sup>+</sup>	3,03	3-[6-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2H-indazole
146			C22H17N5O4	415,409	415, [M]		2,31	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide

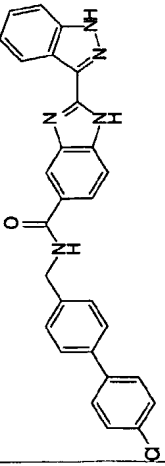
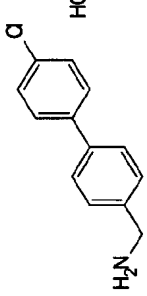
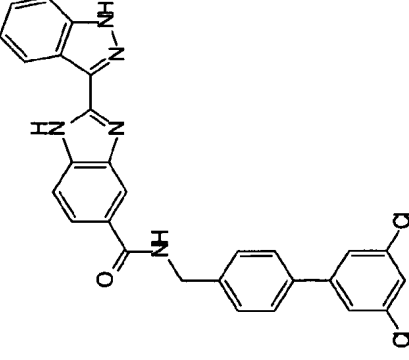
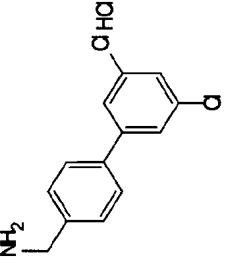
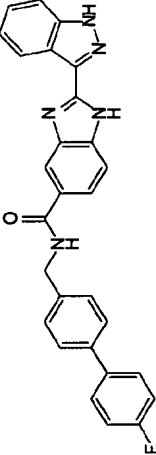
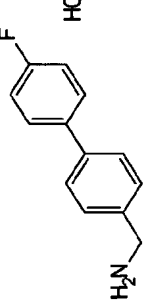
147			C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	424,464	424	[M]	2,58	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 4-acetylaminobenzylamide
148			C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O	291,314	291	[M]	2,22	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid methylamide
149			C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O	319,368	319	[M]	2,63	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid isopropylamide
150			C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	347,378	347	[M]	2,23	[2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl]-morpholin-4-yl-methanone

151			C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O	360,421	361 , [M+H] <sup>+</sup>	1,94	[2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl]-(4-methyl-piperazin-1-yl)-methanone
152			C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O	381,439	381 , [M]	3,45	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid benzyl-methyl-amide
153			C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	412,409	412 , [M]	3,32	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 3-nitro-benzylamide



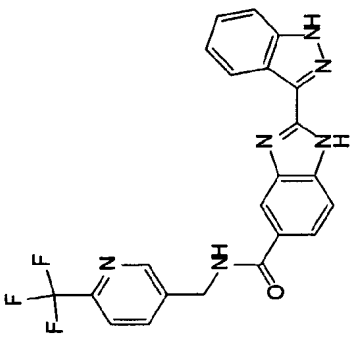
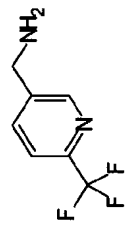
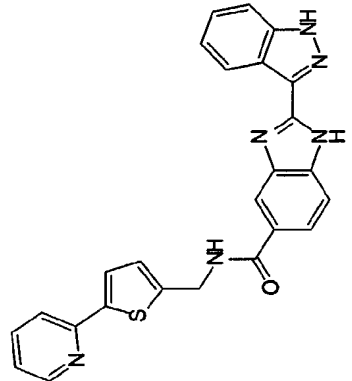
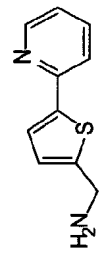
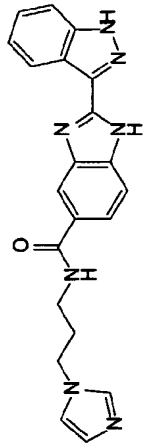
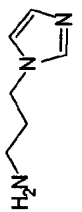
154			C22H16FN5O	385,402	385	[M]	2,96	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 2-fluorobenzylamide
155			C22H15F2N5O	403,392	403	[M]	3,26	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 2,4-difluorobenzylamide
156			C22H15F2N5O	403,392	403	[M]	2,93	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 2,6-difluorobenzylamide
157			C22H15BrFN5O	464,303	464	[M]	3,34	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 4-bromo-2-fluorobenzylamide

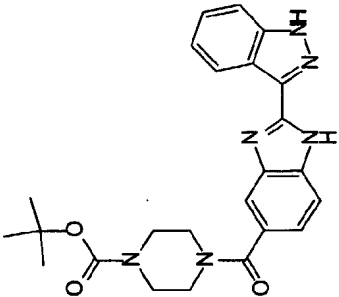
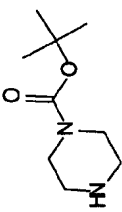
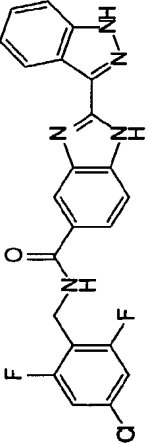
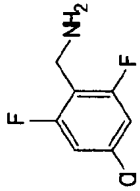
158			C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> ClFN <sub>5</sub> O	419,847	419	[M]	3,21	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 4-chloro-2-fluoro-benzylamide
159			C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> BrFN <sub>5</sub> O	464,303	464	[M]	3,31	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 4-bromo-2-fluoro-benzylamide
160			C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O	403,392	403	[M]	3,64	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 3,4-difluoro-benzylamide
161			C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O	421,382	421	[M]	3,35	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 3,4,5-trifluoro-benzylamide

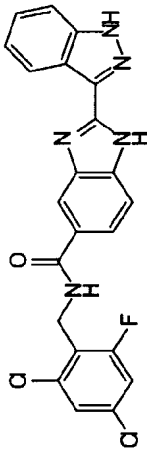
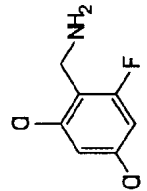
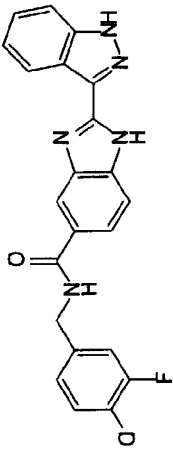
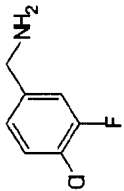
162			C <sub>28</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>5</sub> O	477,955	477	[M]	3,89	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (4'-chloro-biphenyl-4-ylmethyl)-amide
163			C <sub>28</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O	512,4	512	[M]	4,36	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (3',5'-dichloro-biphenyl-4-ylmethyl)-amide
164			C <sub>28</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>5</sub> O	461,5	461	[M]	3,6	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (4'-fluoro-biphenyl-4-ylmethyl)-amide

165			C22H16FN5O	385,402	385	[M]	2,94	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 2-fluorobenzylamide
166			C23H17F2N5O	417,419	417	[M]	3,14	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 2,6-difluoro-3-methylbenzylamide
167			C22H15Cl2N5O	436,302	436	[M]	3,48	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 2,4-dichlorobenzylamide
168			C22H16ClN5O	401,857	401	[M]	3,73	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid 4-chlorobenzylamide

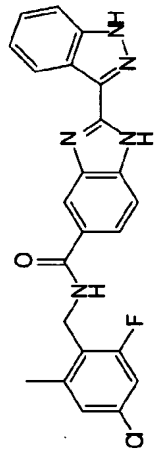
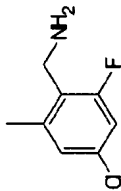
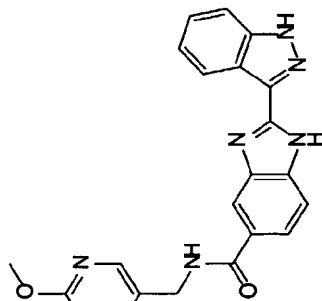
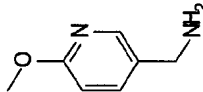
169			C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>5</sub> O	415,884	415	[M]	3,52	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 4-chloro-2-methyl-benzylamide
170			C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>5</sub> O	385,402	385	[M]	3,09	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 4-fluoro-benzylamide
171			C <sub>28</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>5</sub> O	477,955	477	[M]	3,9	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2'-chloro-biphenyl-4-ylmethyl)-amide

172			C22H15F3N6O	436,397	436 ,[M]	2,93	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amide
173			C25H18N6OS	450,524	450 ,[M]	2,67	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (5-pyridin-2-yl-thiophen-2-ylmethyl)-amide
174			C21H19N7O	385,431	385 ,[M]	2,11	2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (3-imidazol-1-yl-propyl)-amide

175			C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	446,511	447	[M+H] <sup>+</sup>	3,11	4-[2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid tert-butyl ester
176			C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O	437,837	438	[M+H] <sup>+</sup>		2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (2,6-difluoro-4-chlorobenzyl)amide

177			C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>5</sub> O	454,292	437, [M+H] <sup>+</sup>		2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (2,4-dichloro-6-fluorobenzyl)amide
178			C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> ClFN <sub>5</sub> O	419,847	420, [M+H] <sup>+</sup>		2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (3-fluoro-4-chloro-benzyl)amide



179			C23H17ClFN5O	433, 874	434, [M+H] <sup>+</sup>		2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (2-fluoro-4-chloro-6-methylbenzyl)amide
180			C22H18N6O2	398, 426	399, [M+H] <sup>+</sup>		2-(1H-Indazol-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (6-methoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amide

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/03647

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D405/14 C07D401/14 C07D403/04 C07D409/14 C07D491/04  
 C07D403/14 A61K31/4184 A61P35/00 //(C07D491/04,319:00,  
 235:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 53268 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.) 26 July 2001 (2001-07-26) the whole document ---	1-46
X	WO 01 02369 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC) 11 January 2001 (2001-01-11) the whole document ---	1-46
X	WO 01 00610 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 4 January 2001 (2001-01-04) the whole document ---	1-46
X	EP 1 006 114 A (GRELAN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 7 June 2000 (2000-06-07) the whole document ---	1-46
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 February 2003

Date of mailing of the international search report

28/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/03647

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 22 63 878 A (CIBA-GEIGY AG) 5 July 1973 (1973-07-05) * le document en entier, en particulier composés 19-26 * ----	1-21
X	DE 21 30 030 A (BAYER AG) 21 December 1972 (1972-12-21) the whole document ----	1-21
X	DE 21 30 029 A (BAYER AG) 21 December 1972 (1972-12-21) the whole document ----	1-21
X	SINGH S P ET AL: "Formation and dehydration of a series of 5-hydroxy-5-trifluoromethyl- 4,5-dihydropyrazoles" JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY, vol. 94, no. 2, 5 April 1999 (1999-04-05), pages 199-203, XP004163162 the whole document ----	1-21
	SOOS T ET AL: "Novel thermal rearrangement of fused diaryl-v-triazolium salts to neutral indazole derivatives. Fused azolium salts. 16" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 62, no. 4, February 1997 (1997-02), pages 1136-1138, XP002204296 the whole document ----	1-21
X	HUBERT A J ET AL: "Thermolyse von v-Triazolyl-Derivaten" CHEMISCHE BERICHTE, vol. 103, no. 12, 7 December 1970 (1970-12-07), pages 3811-3816, XP002204297 the whole document ----	1-21
X	JOSHI K C ET AL: "Investigation of the reactions of 2-hydrazino-benzimidazoles with beta-diketones: synthesis of 2-(3,5-disubstituted-1H-pyrazol-1-yl) benzimidazoles" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 25, no. 6, 1988, pages 1641-1643, XP002204298 the whole document ----- -/--	1-21

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intel  nual Application No

PCT/FR 02/03647

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>TAGAKI K ET AL: "Synthesis of pyrimidino'4,5-b! '1,5!benzodiazepin-2-ones and pyrimidino'1,6-a!benzimidazol-1-ones from 4-ethoxycarbonylamino-1H-1,5-benzodiazpine-3-carbonitrile via 4-(2-aminoanilino)pyrimidin-2(1H)-one-5-carbonitriles"</p> <p>JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 23, no. 5, 1986, pages 1443-1449, XP002204299</p> <p>the whole document</p> <p>---</p>	1-21
X	<p>SENGA K ET AL: "Synthesis of pyrazolo'1',5':1,2!-1,3,5-triazino'5,6-a!benzimidazoles"</p> <p>JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 12, no. 5, October 1975 (1975-10), pages 899-901, XP002204300</p> <p>the whole document</p> <p>---</p>	1-21
X	<p>FINAR I L ET AL: "The preparation and some reactions of 4-formyl-1-phenyl-pyrazoles"</p> <p>JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1961, pages 2733-2738, XP002204301</p> <p>the whole document</p> <p>---</p>	1-21
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online!</p> <p>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;</p> <p>Database accession no. 1995:505008</p> <p>XP002204302</p> <p>RN 109073-55-4</p> <p>&amp; J. INDIAN CHEM. SOC., vol. 70, no. 11-12, 1993, pages 1035-1042,</p> <p>---</p>	1-21
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online!</p> <p>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;</p> <p>Database accession no. 1975:97992</p> <p>XP002204303</p> <p>RN 55548-52-3</p> <p>&amp; KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN., no. 12, 1974, pages 1690-1694,</p> <p>---</p>	1-21
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online!</p> <p>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;</p> <p>Database accession no. 1994:605262</p> <p>XP002204304</p> <p>RN 157946-31-1, 157946-32-2, 157946-33-3, 157946-34-4, 157046-35-5</p> <p>&amp; J. CHEM. RES., SYNOP., no. 7, 1994, pages 286-287,</p> <p>---</p> <p>---/---</p>	1-21

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 02/03647

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: 1-9, 14, 15, 20-22, 24-46 (all partially)  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
**See additional sheet FURTHER INFORMATION PCT/ISA/210**
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/210

Continuation of Box I.2

Claims: 1-9, 14, 15, 20-22, 24-46 (all partially)

The current Claims 1-9, 14, 15 and, implicitly, 20-22 and 24-26 relate to a very large number of compounds and to the use thereof. Only a very small portion of the claimed compounds are supported under the terms of PCT Article 6 and/or are disclosed under the terms of PCT Article 5.

Moreover, the search initially yielded a very large number of documents that are relevant to the question of novelty. This number is so large that it becomes impossible to determine which parts of the claims can be considered to define the subject matter for which protection might justifiably be sought (PCT Article 6).

In the present case, the claims lack novelty and/or the proper support, and the description of the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a reasonable search covering the entire range claimed.

Therefore, a complete search could only be carried out for the compounds of Claims 10-13 and 16-19, and the use thereof.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority, the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report or in the course of the procedure under PCT Chapter II.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/03647

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002204305 Beilstein Registry Number 1115622 & KHIM. FARM. ZH., vol. 7, no. 6, 1973, page 18 -----	1-21
X	ESSASSI E M ET AL: "Synthèse et hétérocyclisation des (pyrazolyl-3(5))-2-benzimidazoles en catalyse de transfert de phase" BULLETIN DES SOCIÉTÉS CHIMIQUES BELGES, vol. 96, no. 1, 1987, pages 63-67, XP008005414 the whole document -----	1-21
E	WO 03 004488 A (CHIRON CORPORATION) 16 January 2003 (2003-01-16) the whole document -----	1-46

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/03647

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0153268	A	26-07-2001	AU 2953901 A	31-07-2001
			BR 0107783 A	19-11-2002
			CN 1394205 T	29-01-2003
			EP 1250326 A2	23-10-2002
			NO 20022117 A	16-09-2002
			WO 0153268 A2	26-07-2001
			US 2002161022 A1	31-10-2002
WO 0102369	A	11-01-2001	AU 5785200 A	22-01-2001
			BG 106380 A	30-09-2002
			BR 0012352 A	14-05-2002
			CN 1374950 T	16-10-2002
			EP 1218348 A2	03-07-2002
			HU 0202490 A2	28-11-2002
			NO 20015797 A	01-03-2002
			SK 19252001 A3	06-11-2002
			WO 0102369 A2	11-01-2001
WO 0100610	A	04-01-2001	DE 19928424 A1	28-12-2000
			DE 10006297 A1	16-08-2001
			AU 5404200 A	31-01-2001
			BR 0012450 A	02-04-2002
			CN 1356995 T	03-07-2002
			CZ 20014526 A3	13-03-2002
			WO 0100610 A1	04-01-2001
			EP 1194425 A1	10-04-2002
			HU 0202028 A2	28-10-2002
			NO 20016154 A	19-02-2002
			SK 18762001 A3	04-06-2002
			US 6358978 B1	19-03-2002
EP 1006114	A	07-06-2000	EP 1006114 A1	07-06-2000
			US 6136831 A	24-10-2000
			WO 9846594 A1	22-10-1998
DE 2263878	A	05-07-1973	BE 793501 A1	29-06-1973
			DD 104792 A5	20-03-1974
			DE 2263878 A1	05-07-1973
			FR 2167171 A5	17-08-1973
			IT 973097 B	10-06-1974
			JP 48076874 A	16-10-1973
			NL 7217672 A	03-07-1973
DE 2130030	A	21-12-1972	DE 2130030 A1	21-12-1972
			BE 784933 A1	15-12-1972
			CA 978855 A1	02-12-1975
			CH 532896 A	31-01-1973
			FR 2142062 A1	26-01-1973
			GB 1334348 A	17-10-1973
			IL 39694 A	25-04-1975
			IT 961228 B	10-12-1973
			JP 53031218 B	01-09-1978
			NL 7208204 A	20-12-1972
			OA 4109 A	15-11-1979
			SE 381552 B	15-12-1975
			US 3839575 A	01-10-1974
			ZA 7204180 A	28-03-1973



INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
Information on patent family members

International Application No  
PCT/FR 02/03647

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2130029	A	21-12-1972	DE 2130029 A1	21-12-1972
WO 03004488	A	16-01-2003	WO 03004488 A1	16-01-2003

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Demande Internationale No

PCT/FR 02/03647

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D405/14 C07D401/14 C07D403/04 C07D409/14 C07D491/04  
 C07D403/14 A61K31/4184 A61P35/00 //(C07D491/04, 319:00,  
 235:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 01 53268 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.) 26 juillet 2001 (2001-07-26) le document en entier ---	1-46
X	WO 01 02369 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.) 11 janvier 2001 (2001-01-11) le document en entier ---	1-46
X	WO 01 00610 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 4 janvier 2001 (2001-01-04) le document en entier ---	1-46
X	EP 1 006 114 A (GRELAN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 7 juin 2000 (2000-06-07) le document en entier ---	1-46
	--- -/--	



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 février 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

28/02/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Allard, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Demande Internationale No

PCT/FR 02/03647

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DE 22 63 878 A (CIBA-GEIGY AG) 5 juillet 1973 (1973-07-05) * le document en entier, en particulier composés 19-26 * ----	1-21
X	DE 21 30 030 A (BAYER AG) 21 décembre 1972 (1972-12-21) le document en entier ----	1-21
X	DE 21 30 029 A (BAYER AG) 21 décembre 1972 (1972-12-21) le document en entier ----	1-21
X	SINGH S P ET AL: "Formation and dehydration of a series of 5-hydroxy-5-trifluoromethyl- 4,5-dihydropyrazoles" JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY, vol. 94, no. 2, 5 avril 1999 (1999-04-05), pages 199-203, XP004163162 le document en entier ----	1-21
X	SOOS T ET AL: "Novel thermal rearrangement of fused diaryl-v-triazolium salts to neutral indazole derivatives. Fused azolium salts. 16" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 62, no. 4, février 1997 (1997-02), pages 1136-1138, XP002204296 le document en entier ----	1-21
X	HUBERT A J ET AL: "Thermolyse von v-Triazolyl-Derivaten" CHEMISCHE BERICHTE, vol. 103, no. 12, 7 décembre 1970 (1970-12-07), pages 3811-3816, XP002204297 le document en entier ----	1-21
X	JOSHI K C ET AL: "Investigation of the reactions of 2-hydrazino-benzimidazoles with beta-diketones: synthesis of 2-(3,5-disubstituted-1H-pyrazol-1-yl) benzimidazoles" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 25, no. 6, 1988, pages 1641-1643, XP002204298 le document en entier ---- -/--	1-21

Dem ☐ Internationale No  
PCT/FR 02/03647

Formulaire PCT/ISA/210 (suite de la deuxième feuille) (juillet 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Dem.  Internationale No

PCT/FR 02/03647

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'en ligne! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002204305 Beilstein Registry Number 1115622 & KHIM. FARM. ZH., vol. 7, no. 6, 1973, page 18 ----	1-21
X	ESSASSI E M ET AL: "Synthèse et hétérocyclisation des (pyrazolyl-3(5))-2-benzimidazoles en catalyse de transfert de phase" BULLETIN DES SOCIÉTÉS CHIMIQUES BELGES, vol. 96, no. 1, 1987, pages 63-67, XP008005414 le document en entier ----	1-21
E	WO 03 004488 A (CHIRON CORPORATION) 16 janvier 2003 (2003-01-16) le document en entier -----	1-46

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Demande internationale n°

PCT/FR 02/03647

**Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)**

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants :

1. ☐ Les revendications n°s  
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir :
2. ☒ Les revendications n°s 1-9, 14, 15, 20-22, 24-46 (toutes en partie)  
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier :  
**voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210**
3. ☐ Les revendications n°s  
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

**Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)**

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir :

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s :
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s :

**Remarque quant à la réserve** ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.  
☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

**SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210**

Suite du cadre I.2

Revendications nos.: 1-9, 14, 15, 20-22, 24-46 (toutes en partie)

Les présentes revendications 1-9, 14, 15 et implicitement 20-22 et 24-26 ont trait à une très grande variété de composés et leur utilisation. Un fondement au sens de L'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint des composés revendiqués.

De plus, la phase initiale de la recherche a mis en évidence un très *grand nombre de documents* pertinents quant à la question de la nouveauté. Tant de documents ont été trouvés qu'il est impossible de déterminer quelles parties des revendications peuvent être considérées comme définissant la matière pour laquelle une protection pourrait être légitimement revendiquée (Article 6 PCT).

Dans le cas présent, les revendications manquent à un tel point de nouveauté et/ou de fondement et l'exposé de l'invention dans la description est si limité qu'une recherche significative couvrant tout le spectre revendiqué est impossible. Par conséquent la recherche ne peut être considérée comme complète que pour les composés des revendications 10-13 et 16-19, et leur utilisation.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dernière Internationale No

PCT/FR 02/03647

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0153268	A	26-07-2001	AU 2953901 A	31-07-2001
			BR 0107783 A	19-11-2002
			CN 1394205 T	29-01-2003
			EP 1250326 A2	23-10-2002
			NO 20022117 A	16-09-2002
			WO 0153268 A2	26-07-2001
			US 2002161022 A1	31-10-2002
WO 0102369	A	11-01-2001	AU 5785200 A	22-01-2001
			BG 106380 A	30-09-2002
			BR 0012352 A	14-05-2002
			CN 1374950 T	16-10-2002
			EP 1218348 A2	03-07-2002
			HU 0202490 A2	28-11-2002
			NO 20015797 A	01-03-2002
			SK 19252001 A3	06-11-2002
			WO 0102369 A2	11-01-2001
WO 0100610	A	04-01-2001	DE 19928424 A1	28-12-2000
			DE 10006297 A1	16-08-2001
			AU 5404200 A	31-01-2001
			BR 0012450 A	02-04-2002
			CN 1356995 T	03-07-2002
			CZ 20014526 A3	13-03-2002
			WO 0100610 A1	04-01-2001
			EP 1194425 A1	10-04-2002
			HU 0202028 A2	28-10-2002
			NO 20016154 A	19-02-2002
			SK 18762001 A3	04-06-2002
			US 6358978 B1	19-03-2002
EP 1006114	A	07-06-2000	EP 1006114 A1	07-06-2000
			US 6136831 A	24-10-2000
			WO 9846594 A1	22-10-1998
DE 2263878	A	05-07-1973	BE 793501 A1	29-06-1973
			DD 104792 A5	20-03-1974
			DE 2263878 A1	05-07-1973
			FR 2167171 A5	17-08-1973
			IT 973097 B	10-06-1974
			JP 48076874 A	16-10-1973
			NL 7217672 A	03-07-1973
DE 2130030	A	21-12-1972	DE 2130030 A1	21-12-1972
			BE 784933 A1	15-12-1972
			CA 978855 A1	02-12-1975
			CH 532896 A	31-01-1973
			FR 2142062 A1	26-01-1973
			GB 1334348 A	17-10-1973
			IL 39694 A	25-04-1975
			IT 961228 B	10-12-1973
			JP 53031218 B	01-09-1978
			NL 7208204 A	20-12-1972
			OA 4109 A	15-11-1979
			SE 381552 B	15-12-1975
			US 3839575 A	01-10-1974
			ZA 7204180 A	28-03-1973



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 02/03647

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 2130029 A	21-12-1972	DE 2130029 A1	21-12-1972
WO 03004488 A	16-01-2003	WO 03004488 A1	16-01-2003